FARRERAS • ROZMAN

MEDICINA INTERNA

Decimoséptima edición

METABOLISMO Y NUTRICIÓN ENDOCRINOLOGÍA

FUNDADO POR	CONTINUADO POR	DIRECTOR (DESDE 1968)	SUBDIRECTOR (DESDE 2003)
A. von DOMARUS	P. FARRERAS VALENTÍ	C. ROZMAN	F. CARDELLACH LÓPEZ

CONSEJO EDITORIAL		SECRETARIOS DE REDACCIÓN	COORDINADORES DE LA SECCIÓN
A. AGUSTÍ	F. GRAUS	J. M.ª RIBERA SANTASUSANA	S. NAVARRO COLÁS
A. BAYÉS DE LUNA	S. NAVARRO	A. DE LA SIERRA ISERTE	X. FORNS BERNHARDT
J. BRUGADA	S. NOGUÉ		
J. M.ª CAMPISTOL	J. M.ª PIQUÉ		
R. CARMENA	R. PUJOL-BORRELL		
A. CARRERES	C. REY-JOLY		
J. ESTAPÉ	V. RIAMBAU		
X. ESTIVILL	J. M. RIBERA CASADO		
C. FERRÁNDIZ	X. TENA		
J. M.ª GATELL	A. URBANO-ISPÍZUA		
P. GINÈS	M. VALDÉS		
R. GOMIS	M. VILARDELL		



ELSEVIER

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto



© 2014 Elsevier España, S.L.
Travessera de Gràcia, 17-21. 08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación y almacenaje de información.

ISBN (versión impresa): 978-84-9022-595-0
ISBN (versión electrónica): 978-84-9022-650-6

Depósito Legal (versión impresa): B. 24149-2013
Depósito Legal (versión electrónica): B. 24148-2013

Advertencia

La dirección y los colaboradores de *Medicina Interna* han cuidado con especial interés que las dosis de los diversos fármacos que figuran en la obra se adaptaran a los conocimientos vigentes. Ante eventuales cambios sobre el particular y la posibilidad de que se hubiera deslizado algún error, se recomienda que el lector efectúe la comprobación oportuna en caso de duda. Esta recomendación reviste singular importancia cuando se trata de fármacos de reciente introducción o poco utilizados. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni la dirección de la obra asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

PRÓLOGO

La excelente acogida de la XVII edición de *Farreras-Rozman. Medicina Interna,* que ha visto la luz recientemente, nos permite suponer que, en su conjunto, la obra ha merecido una vez más la confianza de la comunidad médica y que, por consiguiente, se alcanzaron razonablemente los objetivos de calidad planteados para cada una de las secciones.

Una vez superada esta fase, todavía inmersos en el difícil contexto económico general, la voluntad de la Dirección ha sido analizar y atender las necesidades de buena parte del colectivo profesional en función de sus múltiples y variadas características. Con este objetivo, y con la garantía que representa el prestigio y experiencia de Elsevier, la Dirección de *Farreras-Rozman. Medicina Interna* ha asumido un nuevo proyecto: la presentación de volúmenes *monográficos* constituidos por secciones íntegras del tratado. En nuestra opinión, esta iniciativa debería permitir ofrecer un producto docente con un contenido mucho más específico e independiente del resto de la obra y, por consiguiente, más adaptado a las necesidades de cada ámbito profesional, de por sí muy diverso.

Este nuevo formato se añade al ya variado diseño de productos que actualmente se ofrece bajo la denominación *Farreras-Rozman,* que abarca desde la obra completa impresa en sus dos volúmenes, hasta el clásico Compendio de la misma y el formato web con sus diferentes contenidos: suplementos, actualizaciones, imágenes, autoevaluación, etc. Próximamente se añadirá a todo ello un nuevo *Compendio de anamnesis y exploración física,* que complementará esta importantísima y fundamental faceta de la medicina que el *Farreras-Rozman. Medicina Interna* ha tenido que ir reduciendo, a lo largo de las diversas ediciones, en aras de consolidar y abarcar los contenidos propios de las entidades nosológicas.

El público al que habitualmente va dirigido cualquier monográfico suele ser del ámbito especializado o, cuanto menos, muy interesado en el mismo, lo que le convierte en un colectivo altamente exigente y al cual dicho formato debe dar respuesta a sus expectativas. Por consiguiente, la elaboración de un producto de estas características en el ámbito médico constituye siempre un reto editorial por cuanto que debe conjugar, por un lado, la profundidad en los contenidos de un determinado tema, a la vez que obliga a destacar los aspectos más actualizados en detrimento de aquellos menos relevantes o incluso ya superados. A este respecto, las diferentes secciones de *Farreras-Rozman. Medicina Interna,* resultado de la participación de colaboradores de alto prestigio, fueron diseñadas con este objetivo y, por consiguiente, en nuestra opinión cada una del total de veinte, distribuidas en dos volúmenes, ya reúnen ampliamente estas cualidades. Por otro lado, este nuevo formato puede ser de interés para todos aquellos profesionales y alumnado cuya voluntad sea limitarse estrictamente a adquirir tan solo aquel temario que considera absolutamente imprescindible para su desarrollo profesional o formativo, lejos de cualquier dispendio económico más allá del realmente necesario.

Por todas estas diferentes razones, la presentación de este monográfico correspondiente a las secciones XV y XVI de *Farreras-Rozman. Medicina Interna* (Metabolismo y nutrición y Endocrinología) representa para la Dirección de la misma un verdadero desafío, por cuanto que reconoce de antemano que supuestamente cumple con los requisitos previamente expuestos. El monográfico está constituido por el mismo contenido correspondiente a la sección de la obra completa, con el índice general al principio adaptado.

Finalmente, la Dirección agradece enormemente a Elsevier su iniciativa, empeño y confianza en el proyecto, así como el enorme esfuerzo en desarrollar un producto con la calidad editorial que nos tiene acostumbrados. Al mismo tiempo, confía en que este nuevo formato monográfico conviva en perfecta armonía con *Farreras-Rozman. Medicina Interna* y que, juntamente con los demás complementos del mismo ya en vigor, y también con aquellos en vías de desarrollo, constituya un nuevo elemento de ayuda para aquel segmento de potenciales lectores a los que va dirigido.

Ciril Rozman
Director

Francesc Cardellach
Subdirector





COLABORADORES

LAURA AUDÍ PARERA
Investigadora Sénior.
Institut de Recerca (VHIR).
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

LLUÍS BASSAS ARNAU
Jefe de Sección.
Laboratorio de Seminología y Embriología.
Servicio de Andrología.
Fundació Puigvert. Barcelona.

RAFAEL CARMENA RODRÍGUEZ
Profesor Emérito de Medicina.
Universidad de Valencia.
Director del Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA).
Hospital Clínico Universitario. Valencia.

ANTONIO CARRASCOSA LEZCANO
Catedrático de Pediatría.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Jefe del Servicio de Pediatría.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Barcelona.

FELIPE CASANUEVA FREIJO
Catedrático de Medicina.
Universidad de Santiago de Compostela.
Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela. La Coruña.

M.ª JOSÉ COLL ROSELL
Médica Adjunta. Consultora Especialista en Bioquímica Clínica.
Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC.
Servicio de Bioquímica y Genética Molecular.
Hospital Clínic. Barcelona.

M.ª CARMEN DOMÍNGUEZ LUENGO
Facultativa Especialista en Bioquímica Clínica Genética.
Centro de Investigaciones en Bioquímica y Biología Molecular-Nanomedicina. CIBER de Enfermedades Raras.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

RAFAEL ENRÍQUEZ DE SALAMANCA LORENTE
Catedrático de Medicina Interna.
Universidad Complutense de Madrid.
Jefe de Servicio. Centro de Investigación.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid.

JESÚS ÁNGEL FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ
Catedrático.
Departamento de Fisiología.
Universidad Complutense de Madrid.
Madrid.

DANIEL FIGUEROLA PINO
Director.
Fundació Rossend Carrasco i Formiguera.
Barcelona.

SONIA GAZTAMBIDE SÁENZ
Profesora Titular de Medicina.
Universidad del País Vasco. Unidad Docente de Cruces.
Jefa del Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Cruces. Bilbao.

M.ª LUISA GIRÓS BLASCO
Médica Adjunta. Consultora Especialista en Bioquímica Clínica.
Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular.
Institut de Bioquímica Clínica.
Hospital Clínic. Barcelona.

ALBERTO GODAY ARNÓ
Profesor Titular de Medicina. Endocrinología.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Jefe de Sección. Médico Consultor.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitari del Mar. Barcelona.

JOSÉ MANUEL GÓMEZ SÁEZ
Profesor Asociado.
Universidad de Barcelona.
Jefe de Sección.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

IRENE HALPERIN RABINOVICH
Profesora Asociada.
Universidad de Barcelona.
Consultora.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínic. Barcelona.

FEDERICO HAWKINS CARRANZA
Catedrático de Medicina.
Universidad Complutense de Madrid.
Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

LOURDES IBÁÑEZ TODA
Profesora Asociada.
Universidad de Barcelona.
Coordinadora. Enfermedades de Origen Fetal. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

ANNA M.ª LUCAS MARTÍN
Profesora Asociada.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Jefa de Sección.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona. Barcelona.

TOMÁS LUCAS MORANTE
Profesor Asociado.
Universidad Autónoma de Madrid.
Jefe del Servicio de Endocrinología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro.
\Madrid.

GUILLERMO MARTÍNEZ DÍAZ-GUERRA
Profesor Asociado.
Universidad Complutense de Madrid.
Jefe de Sección.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid.

LLUÍS MASANA MARÍN
Catedrático de Universidad.
Universidad Rovira i Virgili.
Director de la Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus. Tarragona.

EMILIO ORTEGA MARTÍNEZ DE VICTORIA
Médico Adjunto Especialista.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínic. Barcelona.

JUAN PEDRO-BOTET MONTOYA
Catedrático de Medicina.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Jefe de Sección.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitari del Mar. Barcelona.

ANTONIO PICÓ ALFONSO
Profesor Titular de Endocrinología.
Universidad Miguel Hernández.
Jefe de la Sección de Endocrinología y Nutrición.
Hospital General Universitario. Alicante.

GUILLEM PINTOS MORELL
Profesor Titular Interino de Pediatría.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Jefe Clínico.
Servicio de Pediatría. Sección de Nefrología Pediátrica, Genética y Metabolismo. Unidad de Enfermedades Raras.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona. Barcelona.

MANUEL PUIG DOMINGO
Profesor Asociado.
Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona. Barcelona.

JORGE LUIS REVERTER CALATAYUD
Profesor Asociado Clínico.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Médico Adjunto.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona. Barcelona.

CELESTINO REY-JOLY BARROSO
Catedrático de Medicina.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Jefe del Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona. Barcelona.

ENRIQUE REYNALS DE BLASIS
Profesor Titular.
Universidad Nacional de Cuyo.
Director.
Instituto de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición.
Facultad de Ciencias Médicas.
Mendoza. Argentina.

ANTÒNIA RIBES RUBIÓ
Jefa de la Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular.
Hospital Clínic. Barcelona.

MAXIMINO RUIZ
Profesor Titular Emérito de Medicina Interna.
Universidad de Buenos Aires.
Fundador y Médico Consultor del Servicio de Diabetología del Hospital de Clínicas.
Servicio de Diabetología.
Hospital de Clínicas «José de San Martín».
Mendoza. Argentina.

M.ª LIDIA RUIZ MOROSINI
Médica Investigadora Asociada.
Universidad de Buenos Aires.
Médica Generalista de Familia y Especialista en Diabetes.
Servicio de Diabetología.
Hospital de Clínicas «José de San Martín».
Mendoza. Argentina.

ISABEL SALINAS VERT
Profesora Asociada Clínica.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Médica Adjunta.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona. Barcelona.

LLUÍS SERRA MAJEM
Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
Facultativo Especialista.
Servicio de Medicina Preventiva.
Hospital Universitario Insular de Las Palmas.
Las Palmas de Gran Canaria. Gran Canaria.

CLOTILDE VÁZQUEZ
Jefa de Sección de Endocrinología y Nutrición.
Unidad de Nutrición Clínica y Obesidad.
CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERobn).
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

ANTONIO VIDAL-PUIG
Professor of Molecular Nutrition and Metabolism.
University of Cambridge Metabolic Research Laboratories.
Honorary Consultant of Metabolic Medicine.
Addenbrookés Hospital. Cambridge. Reino Unido.

CARLOS VILLABONA ARTERO
Profesor Asociado.
Universidad de Barcelona.
Facultativo Especialista.
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

SUSAN M. WEBB YOUDALE
Catedrática de Medicina.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Consultora Sénior.
Servicio de Endocrinología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona.

SECCIÓN I

METABOLISMO Y NUTRICIÓN

C. REY-JOLY BARROSO

R. Carmena Rodríguez

M.ª J. Coll Rosell

M.ª C. Domínguez Luengo

R. Enríquez de Salamanca Lorente

D. Figuerola Pino

M.ª L. Girós Blasco

L. Masana Marín

J. Pedro-Botet Montoya

G. Pintos Morell

E. Reynals de Blasis

A. Ribes Rubió

M. Ruiz

M.ª L. Ruiz Morosini

L. Serra Majem

C. Vázquez

A. Vidal-Puig

SUMARIO

SECCIÓN I

Metabolismo y nutrición

1	Introducción. Generalidades	3
2	Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos orgánicos	4
3	Alteraciones del metabolismo de las purinas y pirimidinas	16
4	Porfirias	22
5	Enfermedades por depósito en los lisosomas	29
6	Enfermedades por alteración de los peroxisomas	37
7	Alteraciones del tejido adiposo	41
8	Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas	44
9	Glucogenosis y otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono	65
10	Diabetes mellitus	73
11	Hipoglucemia	105
12	Obesidad y síndrome metabólico	110
13	Nutrición	117

Introducción. Generalidades

R. Carmena Rodríguez

CAPÍTULO 1

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

El metabolismo es el conjunto de reacciones bioquímicas y procesos físico-químicos interrelacionados que ocurren en una célula y en el organismo y son la base de la vida a escala molecular. Nuestro organismo es un sistema metabólico en constante estado de renovación o cambio, y obtiene energía al degradar las sustancias nutritivas de la dieta para recuperar los materiales consumidos. Así, se alternan dos procesos acoplados e interdependientes: las degradaciones (catabolismo) y las síntesis (anabolismo). Las *reacciones catabólicas* liberan energía; un ejemplo es la glucólisis, proceso de degradación de compuestos como la glucosa, cuya reacción libera la energía retenida en sus enlaces químicos. Las *reacciones anabólicas,* en cambio, utilizan esta energía liberada para recomponer enlaces químicos y construir componentes de las células, como las proteínas y los ácidos nucleicos.

Las sustancias nutritivas que participan en el metabolismo son los tres principios inmediatos: fuentes de energía (proteínas, grasas e hidratos de carbono), sales y agua (electrólitos), vitaminas y minerales. El destino de estas materias nutritivas en el organismo es diverso. Las sales y el agua son incorporadas por los tejidos tal y como se ingirieron. En cambio, la mayoría de los nutrientes se utilizan para la reconstrucción de los tejidos sólo después de sufrir profundas alteraciones bioquímicas; se conocen bien sus productos finales, así como las diversas y complejas fases intermedias, lo que se denomina metabolismo intermediario. La energía que se requiere para la síntesis de complejos moleculares intracelulares procede en buena parte del ácido acético y del acetil-coenzima A, compuesto en el que confluyen los caminos metabólicos de grasas, proteínas y glúcidos. Un objetivo primordial del metabolismo intermediario, que se logra a través del ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs, es la síntesis de ATP (ácido trifosfato de adenosina) liberador de energía, utilizada sobre todo para la contracción muscular. A este respecto, una interesante característica del metabolismo es la similitud de las vías metabólicas básicas, incluso entre especies muy diferentes. Por ejemplo, la secuencia de pasos químicos en el ciclo de Krebs es universal en células vivientes tan diversas como la bacteria unicelular *Escherichia coli* y los organismos pluricelulares como el elefante. Esta estructura metabólica compartida es probablemente el resultado de la alta eficiencia de estas vías y de su temprana aparición en la historia evolutiva.

La economía que impone la actividad celular sobre sus recursos obliga a organizar estrictamente las reacciones químicas del metabolismo en vías metabólicas, donde un compuesto químico (sustrato) es transformado en otro (producto), y este funciona, a su vez, como sustrato para generar otro producto, según una secuencia de reacciones bajo la intervención de diferentes enzimas (generalmente, una para cada sustrato-reacción) y hormonas. Las enzimas son imprescindibles en el metabolismo porque agilizan las reacciones físico-químicas, pues hacen que posibles reacciones termodinámicas deseadas pero «desfavorables», mediante un acoplamiento, produzcan reacciones favorables. La regulación de la expresión o inhibición génica de las enzimas está controlada por diversos factores de transcripción, como las hormonas, o derivados de las vitaminas, como el ácido retinoico. De esta forma se regulan la funcionalidad y la actividad de las vías metabólicas en respuesta a los constantes cambios del ambiente y a las necesidades de la célula con el fin de mantener la homeostasis.

Las alteraciones en el recambio de las materias que integran nuestro organismo crean desequilibrios que repercuten sobre la salud y dan lugar a las enfermedades del metabolismo, objeto de estudio en esta sección. Un conjunto importante de las mismas son los llamados «errores congénitos del metabolismo», según el concepto acuñado por Garrod en 1908. Se trata de un amplio espectro de enfermedades genéticas del metabolismo, la mayoría de ellas ocasionadas por alteraciones en un solo gen que codifica enzimas imprescindibles para la conversión de sustratos. Por regla general, estas enfermedades aparecen como consecuencia del acúmulo de sustancias que son tóxicas o interfieren con las funciones normales, lo que impide la síntesis de compuestos esenciales.

Muchas de estas anomalías congénitas del metabolismo se describen en los cinco primeros capítulos de la sección, dedicados al estudio de las alteraciones de aminoácidos, purinas y pirimidinas, porfirinas y enfermedades por depósito en los lisosomas y por alteración de los peroxisomas. En conjunto, se trata de trastornos causados generalmente por enzimopatías de causa monogénica y, aunque poco frecuentes en la práctica, el internista general, destinatario de esta obra, no puede quedar exento de dicho conocimiento.

En los cinco capítulos siguientes se abordan procesos conocidos también como *enfermedades crónicas no transmisibles* de origen claramente poligénico y ambiental. Son las enfermedades del tejido adiposo y obesidad, del metabolismo lipídico y del metabolismo hidrocarbonado, con la diabetes mellitus como protagonista principal. Muchas de ellas son extraordinariamente frecuentes en la sociedad actual, que sufre lo que se ha venido a llamar una epidemia de «diabesidad» (diabetes y obesidad) y a las que, por tanto, se les dedica un amplio espacio de texto.

Existe una conexión bien conocida entre obesidad, metabolismo de los lípidos y diabetes; la resistencia tisular a la acción de la insulina es el elemento central en torno al cual gira el resto de alteraciones. «Lipotoxicidad» es un término empleado para describir los cambios que surgen como consecuencia del exceso crónico de aporte de calorías con la dieta que, para superar las necesidades metabólicas y la capacidad de almacenamiento en el tejido adiposo, obliga al exceso de grasa a depositarse en tejidos (hígado, célula β-pancreática, músculo, miocardio) normalmente no preparados para ello. La resistencia insulínica en el tejido adiposo desempeña un papel importante en la lipotoxicidad, lo que facilita la lipólisis con un elevado flujo de ácidos grasos al hígado, donde se depositan en forma de triglicéridos. La llamada *esteatosis hepática no alcohólica* convierte al hígado en insulinorresistente y facilita la síntesis de glucosa y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) para generar hipertrigliceridemia. La grasa ectópica en el músculo dificulta la acción de la insulina y la entrada de glucosa, lo que facilita la hiperglucemia. Por otra parte, el depósito crónico de ácidos grasos en la célula β interfiere con la secreción de insulina. En sujetos genéticamente predispuestos, este conjunto de alteraciones conduce a la prediabetes y a la diabetes mellitus tipo 2. En otro orden de cosas, el exceso de ingesta calórica almacenada en el tejido adiposo lleva a la hipertrofia de los adipocitos y produce una situación de estrés oxidativo y liberación de adipocinas proinflamatorias. Como queda reflejado en el texto, resistencia a la insulina, obesidad abdominal, inflamación crónica, dislipemias y diabetes son conocidos factores de riesgo cardiovascular, referidos a veces como síndrome cardiometabólico.

El último capítulo está dedicado a las enfermedades de la nutrición. La dieta debe aportar en torno a 40 sustancias químicamente definidas y consideradas actualmente como indispensables, es decir, no sintetizables por el organismo, que deben formar parte de la dieta habitual. Las necesidades calóricas diarias y los requerimientos básicos de dichas sustancias según la edad, el género y situaciones fisiológicas especiales como el embarazo o la lactancia se hallan bien establecidos. Cuando los requerimientos nutricionales no llegan a cubrirse aparecerá un amplio espectro de enfermedades de la nutrición. En el lado opuesto, el exceso de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

algunos nutrientes esenciales, como ciertas vitaminas, provoca cuadros de toxicidad. Ambas circunstancias, así como las estrategias terapéuticas más adecuadas, incluida la nutrición artificial, son objeto de estudio de este capítulo. Finalmente, conviene añadir que el exceso de ingesta calórica y del consumo de grasas saturadas y alimentos con alta densidad energética son causas importantes de las enfermedades descritas en los capítulos mencionados con anterioridad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cox M, Nelson DL. Lehninger Principles of Biochemistry. London: Palgrave Macmillan, 2004.

Grande Covian F, Carmena R. Factores alimenticios: la alimentación como causa de enfermedad. En: Carmena R, Dalmau Ciria M, Foz M, edits. Bases de la Medicina Interna. Barcelona: Ediciones Toray SA, 1987; 166-173.

Pace NR. The universal nature of biochemistry. Proc Natl Acad Sci 2001; 98: 805-808.

Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos orgánicos

CAPÍTULO 2

A. Ribes Rubió

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Los trastornos del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos orgánicos son *enfermedades genéticas,* la mayoría de ellas de carácter autosómico recesivo. Sus vías metabólicas están muy relacionadas entre sí y, en consecuencia, los síntomas clínicos no son específicos de cada enfermedad, sino de un grupo de ellas. Esto es especialmente cierto en las formas de presentación neonatal. Sin embargo, los trastornos en el metabolismo de los aminoácidos y ácidos orgánicos pueden presentarse más tardíamente e incluso en la edad adulta, en cuyo caso la sintomatología clínica puede ser más específica.

Cada aminoácido tiene una vía de degradación propia y los componentes que se generan a través de ella (amonio, acetil-CoA, piruvato e intermediarios del ciclo de Krebs) se utilizan para sintetizar otros aminoácidos, hidratos de carbono y lípidos. Los intermediarios de dicho catabolismo son, en general, ácidos carboxílicos que contienen, además, una gran variedad de otros grupos funcionales. Dichos intermediarios se denominan *ácidos orgánicos*.

La disminución o la ausencia de actividad de una enzima específica o la alteración de una proteína de transporte provocarán la interrupción de una determinada vía metabólica y, en consecuencia, un aumento en las concentraciones de los aminoácidos o de los ácidos orgánicos anteriores al bloqueo metabólico y una disminución en la síntesis de los productos posteriores a él. La terminología que se utiliza habitualmente para describir estas enfermedades es la de *aminoacidopatía* o *aciduria orgánica,* según si el sustrato que no puede metabolizarse es un aminoácido o un ácido orgánico.

Hasta hace poco no existían datos estadísticos de frecuencia en la población general (con excepción de los referidos a la fenilcetonuria), ya que sólo se efectuaban estudios metabólicos en individuos que presentaban una sintomatología clínica sugestiva para esta área de investigación. Sin embargo, la incorporación de la espectrometría de masas en tándem a los programas de cribado neonatal ha permitido obtener una frecuencia global bastante aproximada, que se sitúa en un intervalo comprendido entre 1:3000 y 1:8000 recién nacidos vivos.

En las formas neonatales y del lactante, los *síntomas iniciales* son en general los de una encefalopatía aguda y, aunque el diagnóstico diferencial es muy amplio, es importante establecer una aproximación rápida respecto al origen de dicha encefalopatía.

El primer paso en el *diagnóstico* del paciente debe ser, evidentemente, la evaluación clínica. La historia familiar es importante, en especial si revela que han existido muertes neonatales previas de causa desconocida. Sin embargo, una historia familiar negativa no descarta la posibilidad de uno de dichos trastornos, dado que muchos de ellos se heredan de forma autosómica recesiva.

Los resultados de la exploración física (ictericia, hepatomegalia, retraso en el crecimiento, cataratas, dismorfia facial, olor especial) pueden alertar al clínico hacia un posible diagnóstico específico, pero este siempre se debe verificar mediante las pruebas de laboratorio. En la mayoría de los casos el diagnóstico puede establecerse mediante el análisis de metabolitos en líquidos biológicos; por este motivo, antes de iniciar cualquier tratamiento, es muy importante extraer muestras de sangre (con separación del suero) y orina y conservarlas a –20 °C hasta el momento de su análisis. La confirmación diagnóstica se realiza mediante la valoración de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos u otros tejidos. Dado que en la actualidad ya se ha identificado la mayor parte de los genes causantes de estas enfermedades, se procede habitualmente al estudio molecular, con el fin de averiguar la mutación o mutaciones causantes de la enfermedad. Esta información es especialmente útil tanto para el diagnóstico de portadores, como para el diagnóstico prenatal.

TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA

El ciclo de la urea es el responsable de eliminar el amonio que se produce en el organismo. La biosíntesis de la urea se realiza principalmente en el hígado, mediante un sistema de seis reacciones enzimáticas (fig. 2-1). La alteración de la ureagénesis, tanto por defecto enzimático como por otras causas secundarias que interfieran en este proceso, provoca hiperamoniemia, que es la principal responsable de la encefalopatía metabólica que sufren estos pacientes. La sintomatología clínica puede presentarse a cualquier edad, pero hay períodos más críticos: período neonatal, de los 6 a los 12 meses, asociado generalmente a una alimentación más rica en proteínas, y pubertad (tabla 2-1).

El *tratamiento* de estos trastornos en la fase aguda consiste en frenar el catabolismo endógeno mediante suero glucosado a 10-15 mg/kg de peso y hora, administración de *N*-carbamilglutamato, fenilbutirato y benzoato sódico. Si la concentración de amonio es superior a 350 µmol/L y si con las medidas anteriores no se consigue un descenso significativo, se deberá proceder a sistemas de depuración tales como hemodiálisis o hemodiálisis con ultrafiltración. El tratamiento de mantenimiento consiste en: a) limitar la ingestión de proteínas a las necesidades de aminoácidos esenciales a fin de evitar el catabolismo de las proteínas endógenas (tabla 2-2); b) suministrar las sustancias que no se sintetizan debido al defecto enzimático; todas las deficiencias, excepto la de arginasa, necesitan un suplemento de arginina o citrulina; c) suplementar los componentes que puedan ser deficientes como consecuencia de la restricción de alimentos proteicos naturales (calcio, fósforo, minerales, oligoelementos, vitaminas, carnitina), y d) aumentar la eliminación de nitrógeno con administración de benzoato (dosis habitual para su utilización mantenida de 200-300 mg/kg de peso y día) o fenilbutirato a una dosis de 200-600 mg/kg de peso y día y *N*-carbamilglutamato a una dosis de 100-200 mg/kg de peso y día.

El *pronóstico* es muy variable y depende en gran medida de la actividad enzimática residual y del grado de afección irreversible en el momento del diagnóstico. La rapidez en el diagnóstico y la instauración del tratamiento son esenciales. La herencia es autosómica recesiva, excepto en la deficiencia de ornitina-carbamiltransferasa (OCT), que va ligada al cromosoma X. Las técnicas de biología molecular han contribuido de forma decisiva a que el diagnóstico prenatal sea actualmente posible en todas las enfermedades de este grupo.

HIPERORNITINEMIAS

Se han descrito dos enfermedades clínicamente muy diferentes que cursan con hiperornitinemia: 1) *deficiencia de ornitina aminotransferasa* (OAT), cuya principal característica clínica es la atrofia anular de

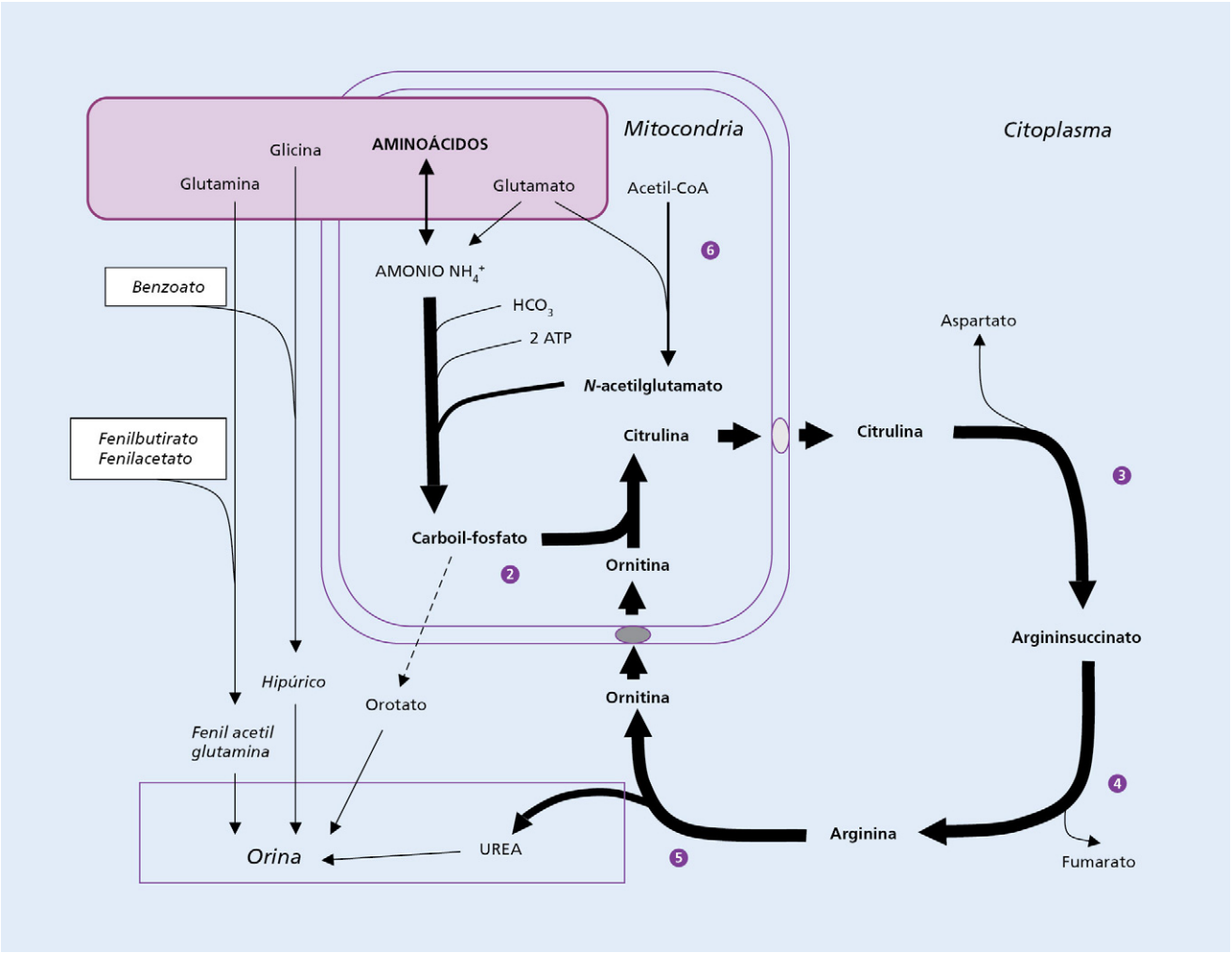


Figura 2-1 Ciclo de la urea y vías alternativas de eliminación de nitrógeno. *1,* carbamilfosfato-sintetasa; *2,* ornitina-carbamiltransferasa; *3,* argininsuccinato-sintetasa; *4,* argininsuccinato-liasa; *5,* argininasa; *6, N*-acetilglutamato sintetasa.

la coroides y de la retina, que puede llegar a producir ceguera alrededor de los 40-50 años de edad, y 2) *hiperornitinemia con hiperamoniemia y homocitrulinuria* (HHH), debida a un defecto en el transporte de ornitina a través de la membrana mitocondrial, que origina una alteración de la ureagénesis. Los síntomas clínicos de esta enfermedad son los relacionados con la hiperamoniemia.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA FENILALANINA Y DE LA TIROSINA

La hiperfenilalaninemia se define como el aumento de fenilalanina en sangre en condiciones basales. La causa más frecuente de hiperfenilalaninemia es la fenilcetonuria (PKU) o deficiencia de fenilalanina-hidroxilasa (tabla 2-3); sin embargo, existen otras causas que se deben considerar en el diagnóstico diferencial, ya que de ellas dependerá el tratamiento (fig. 2-2). Los resultados de un diagnóstico y un tratamiento tempranos son extraordinarios, ya que se evita la aparición de los síntomas. Por este motivo, en todos los países desarrollados existen programas de cribado neonatal para la detección temprana de esta enfermedad. Se calcula una prevalencia media de 1:12 000 recién nacidos, aunque hay una considerable variación según los grupos étnicos. En la tabla 2-3 se resumen las alteraciones que afectan al metabolismo de la fenilalanina y de la tirosina, donde se puede observar la diversidad en la presentación clínica en enfermedades tan íntimamente relacionadas desde el punto de vista bioquímico (v. fig. 2-2).

ALBINISMO Y ENFERMEDADES DE LA PIGMENTACIÓN

Comprende un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, caracterizadas por una deficiencia en la síntesis de melanina. Dicha síntesis tiene lugar en los melanocitos. Clásicamente se diferencian dos formas: *albinismo oculocutáneo* (AOC) y *albinismo ocular* (AO). El primero se caracteriza por una disminución de melanina en ojos, piel y pelo, además de hipoplasia de la fóvea, iris translúcido, fotofobia, nistagmo, disminución de la agudeza visual y ausencia de visión binocular. Predispone al desarrollo de neoplasias de piel (especialmente, carcinoma escamoso). El tratamiento consiste en utilizar cremas de máxima protección solar, cubrirse siempre el cuerpo con ropa y usar gafas correctivas.

En el AO, la hipomelanosis afecta sólo a los ojos, aunque en estos pacientes también se han encontrado ligeras alteraciones en la pigmentación cutánea. Sin embargo, como la principal característica clínica es la afección ocular, aún se mantiene el mismo nombre. También se han descrito otras entidades muy raras como son los síndromes de Chédiak-Higashi (falta de pigmentación con un motivo repetido a lo largo de toda la piel), Hermansky-Pudlak (una forma de albinismo relacionada con sangrado, patología pulmonar e intestinal) y Griscelli (piel pálida con el cabello gris plata al nacer).

Se han descrito más de 10 entidades con los síntomas clínicos de AOC y cuatro con características de AO. Estas enfermedades

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 2-1 Trastornos del ciclo de la urea

ENFERMEDAD Y/O DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
Deficiencia de *N*-acetilglutamato-sintetasa (NAGS)	Hiperamoniemia neonatal grave, con encefalopatía profunda	El diagnóstico se realiza midiendo la actividad enzimática NAGS en biopsia hepática o bien por el estudio molecular	Restricción proteica* El tratamiento temprano con carbamilglutamato (100-300 mg/kg de peso y día) permite conseguir un desarrollo somático y neurológico completamente normal
Deficiencia de carbamilfosfato-sintetasa (CPS)	*Neonatal.* Con hiperamonemia, taquipnea, convulsiones y coma. Enfermedad letal *Tardía.* Con deficiencia parcial. La supervivencia puede ser prolongada, aunque con posibles problemas neurológicos	Aumento de amonio junto a un perfil alterado, aunque inespecífico, de aminoácidos Confirmación diagnóstica: análisis enzimático en biopsia duodenal y/o estudio de mutaciones	Restricción proteica* Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día Arginina o citrulina: 100-150 mg/kg de peso y día Pronóstico variable, depende en gran medida de la actividad enzimática residual
Deficiencia de ornitina-carbamoiltransferasa (OCT)	Su herencia va ligada al cromosoma X, por lo que la mayoría de los varones desarrolla con rapidez una hiperamonemia grave y pocas veces sobrevive. En las mujeres heterocigotas las manifestaciones clínicas son muy variables y, en general, menos graves que en los varones; es frecuente su presentación en la edad adulta	Aumento de amonio junto con un perfil de aminoácidos que se caracteriza por incremento de glutamina y lisina con disminución de citrulina y arginina. El aumento de ácido orótico, apoya el diagnóstico. La confirmación se realiza a través del estudio molecular (un 80% de las mutaciones se originan *de novo*), o bien midiendo la actividad enzimática en biopsia duodenal	Restricción proteica* Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día Arginina o citrulina: 100-150 mg/kg de peso y día Pronóstico variable, depende de la actividad enzimática residual En general, las mujeres tienen mejor pronóstico que los varones
Citrulinemia/deficiencia de argininsuccinato-sintetasa (AS)	*Neonatal.* Con hiperamonemia grave, coma, que en muchos casos conduce al *exitus* a los pocos días de vida. *Subaguda:* aparece entre 1-6 meses de edad, cursa con retraso psicomotor variable. *Tardía:* puede aparecer en la infancia o en la edad adulta (variante japonesa) con síntomas de psicosis y parálisis	Aumento de amonio. Perfil de aminoácidos con aumento de citrulina y disminución de arginina Aumento de ácido orótico Confirmación diagnóstica: valoración enzimática en fibroblastos/leucocitos y estudio molecular	Restricción proteica* Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día Arginina: 400-700 mg/kg de peso y día Pronóstico variable, según la forma clínica
Aciduria argininsuccínica/ deficiencia de argininsuccinato-liasa (AL)	*Neonatal.* Menos grave que en las anteriores deficiencias. *Subaguda:* se manifiesta entre los 2 meses y los 2 años, con hepatomegalia, pelo seco y quebradizo (tricorrexis nudosa); y *Tardía:* a partir de los 2 años, con sintomatología y pronóstico similares a la forma subaguda	Aumento de amonio Perfil de aminoácidos que se caracteriza con aumento de ácido argininsuccínico y disminución de arginina Confirmación diagnóstica: valoración enzimática en fibroblastos/leucocitos y estudio molecular	Restricción proteica* Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día Arginina: 400-700 mg/kg de peso y día Mejoría evidente con el tratamiento

*Véase tabla 2-2.

se han asociado a distintos genes y pueden distinguirse por criterios clínicos, ultraestructurales y bioquímicos, por su actividad tirosinasa, por sus características genéticas y por su prevalencia en distintas poblaciones. Hay una prueba de laboratorio rápida para diferenciar AOC tipo 1 de las otras formas. Se realiza a través de folículos pilosos sumergidos en L-DOPA al 0,1%; si existe actividad tirosinasa el folículo cambiará a oscuro, pero si es tipo 1 permanecerá blanco.

El término «albinoidismo» se refiere a las condiciones de hipomelanosis en las que no hay nistagmo, fotofobia ni disminución de la agudeza visual.

Tabla 2-2 Intervalo de proteínas totales y calorías recomendadas para niños con deficiencias del ciclo de la urea

EDAD (AÑOS)	PROTEÍNAS TOTALES (g/kg DE PESO Y DÍA)	CALORÍAS (kcal/kg DE PESO Y DÍA)
0-1	1,2-2,2	120-145
1-7	1-1,2	100-120
7-19	0,7-1,4	80-110
>19	0,5-1	35-65

Tabla 2-3 Trastornos del metabolismo de la fenilalanina y de la tirosina

ENFERMEDAD Y/O DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
Fenilcetonuria clásica (PKU)/ deficiencia grave de fenilalanina hidroxilasa	Retraso mental, convulsiones, hiperactividad, defectos en la pigmentación, eccemas, olor a moho, microcefalia	Fenilalanina en suero superior a 1000 µmol/L. Aumento de fenilalanina y de sus metabolitos Estudio molecular	Dieta baja en fenilalanina con mantenimiento de valores en sangre de 180-420 µmol/L La respuesta al tratamiento es muy buena Ensayar respuesta al tratamiento con BH_4, si es positiva permitirá una mayor ingesta proteica
Hiperfenilalaninemia/deficiencia moderada de fenilalanina-hidroxilasa	Desarrollo psicomotor normal, aunque algunos niños pueden presentar hipercinesia	Aumento moderado de fenilalanina en suero	No requiere restricción dietética; seguimiento bioquímico y clínico
Deficiencia de dihidropteridina-reductasa (DHPR)/defecto en el reciclaje de BH4	Retraso mental, deterioro progresivo del sistema nervioso, convulsiones, microcefalia	Aumento variable de fenilalanina en suero Diagnóstico mediante sobrecarga de BH_4 (si tiene este defecto la fenilalanina disminuirá) y estudio de pterinas en orina. El diagnóstico se confirma por el estudio enzimático en fibroblastos y por el estudio molecular	BH_4, L-DOPA, 5-hidroxitriptófano y ácido folínico, junto con restricción de fenilalanina. Mejoría neurológica
Deficiencia en la síntesis de BH4 (hay varias enzimas implicadas: GTPCH, PTPS, PCD)	Cuadro clínico similar al producido por deficiencia de DHPR	Aumento variable de fenilalanina en suero. Diagnóstico mediante sobrecarga de BH_4 y estudio de pterinas en orina. Debe confirmarse con el estudio enzimático en fibroblastos o por el estudio molecular	BH_4 L-DOPA, 5-hidroxitriptófano y ácido folínico, junto con restricción de fenilalanina. Respuesta al tratamiento muy variable
Tirosinemia tipo I/deficiencia de fumarilaceto-acetasa	*Forma aguda.* Primeras semanas de vida con afectación hepática grave, diarrea, vómitos, hepatomegalia, melenas y disfunción renal (tipo síndrome de Fanconi). En los no tratados crisis neurológicas *Forma crónica.* Los síntomas aparecen hacia el primer año de vida. Cuadro clínico similar al anterior pero más leve, con raquitismo	Aumento de tirosina, metionina y fenilalanina en sangre y de succinilacetona, metabolito específico; en orina además, hay aumento de los ácidos *p*-hidroxifenil-láctico, *p*-hidroxifenilpirúvico y delta-aminolevulínico El diagnóstico se confirma por el estudio enzimático en fibroblastos (no es muy utilizado) o por el estudio molecular	Actualmente el tratamiento con NTBC (inhibidor de la formación de succinilacetona) y restricción dietética de fenilalanina y tirosina es la mejor opción
Tirosinemia tipo II/deficiencia de tirosina aminotransferasa (síndrome de Richner-Hanhart)	Los primeros síntomas pueden aparecer entre los 15 días y los 8 años: erosiones corneales, hiperqueratosis en pies y manos, retraso mental medio o moderado en algunos casos	Gran aumento únicamente de tirosina en plasma (>500 µmol/L e incluso >1000 µmol/L) y orina; en orina destaca la ausencia de succinilacetona y el aumento de *p*-hidroxifenil-láctico, *p*-hidroxifenil pirúvico y *p*-hidroxifenilacético Estudio molecular	El tratamiento con dieta restrictiva en fenilalanina y tirosina consigue resolver los problemas oculocutáneos
Tirosinemia tipo III/deficiencia de *p*-hidroxifenilpirúvico dioxigenasa	Pocos pacientes descritos. Retraso mental grave, alteraciones neurológicas	Igual que tirosinemia tipo II	El tratamiento con dieta restrictiva en fenilalanina y tirosina no parece ser suficientemente efectivo
Alcaptonuria/deficiencia de homogentisato-oxidasa	Los pacientes presentan síntomas en la edad adulta, pigmentación de los cartílagos y tejido conectivo (ocronosis) con posterior aparición de artritis, sobre todo espinal	Valoración de ácido homogentísico en orina. Un dato característico es el ennegrecimiento de la orina Estudio molecular	No existe tratamiento eficaz. Supervivencia normal, aunque altas dosis de vitamina C parecen ser beneficiosas

BH_4: tetrahidrobiopterina; GTPCH: guanosina trifosfato ciclohidrolasa; NTBC: 2,2-nitro-4-trifluometilbenzoil-1,3-ciclohexanodiona; PCD: tetrahidropterina carbinolamina deshidratasa; PTPS: 6-piruvoiltetrahidropterina-sintetasa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

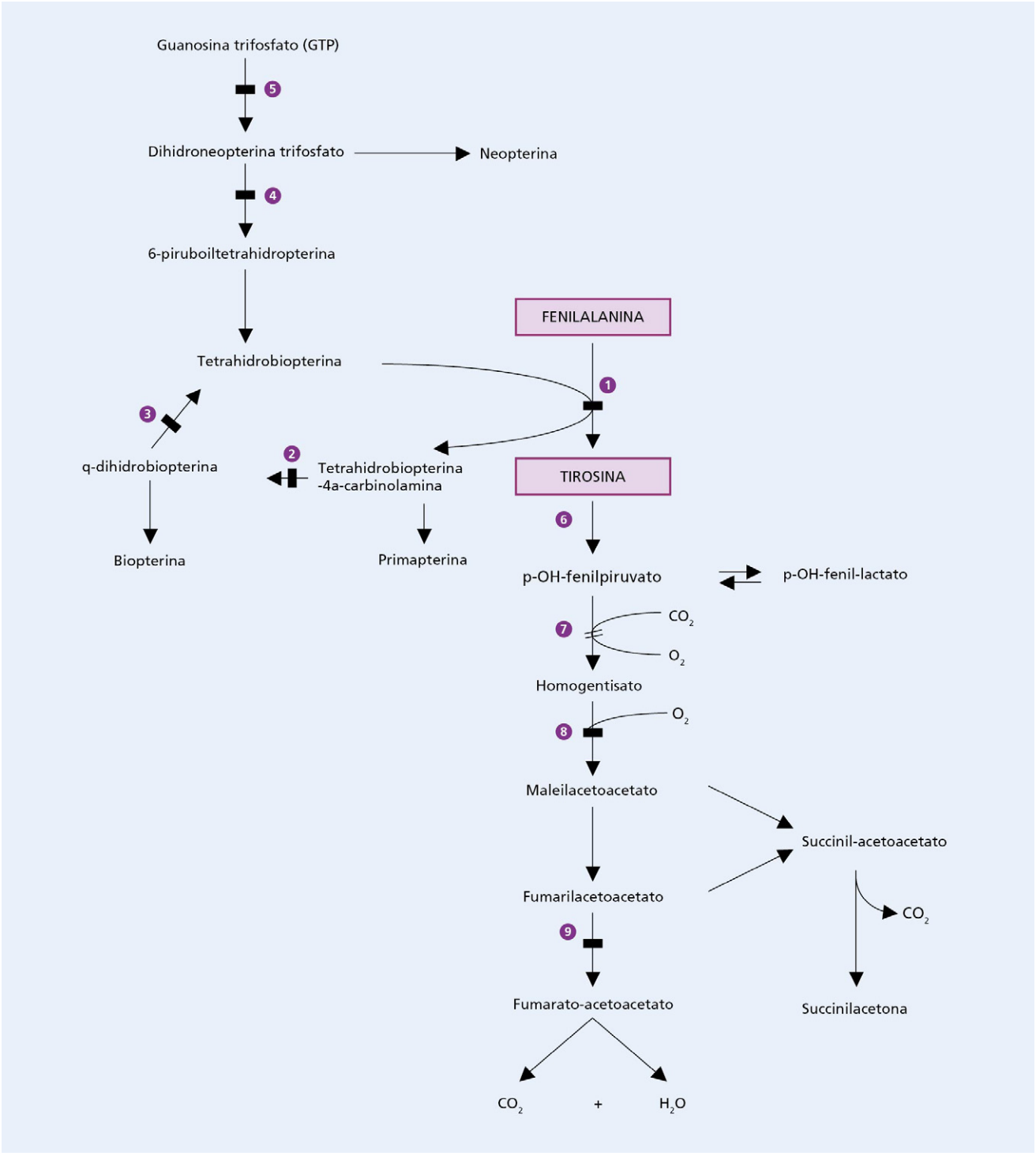


Figura 2-2 Vía metabólica de la fenilalanina y de la tirosina. *1*, fenilalanina-4-hidroxilasa; 2, pterina-4a-carbinolamina-deshidratasa; *3*, dihidropteridina-reductasa; *4*, 6-piruvoiltetrahidropterina-sintetasa; *5*, guanosina trifosfato-ciclohidrolasa; *6*, tirosina-aminotransferasa; *7*, p-OH-fenilpirúvico-dioxigenasa; *8*, homogentisato-oxidasa; *9*, fumarilacetoacetasa.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS SULFURADOS

Los trastornos que afectan al metabolismo de metionina, homocisteína y cistationina se resumen en la tabla 2-4. Todos ellos contienen azufre en su molécula. Las alteraciones del metabolismo de las cobalaminas que dan lugar a homocistinuria y acidemia metilmalónica se describen más adelante. Cabe señalar que la homocistinuria más importante, en cuanto a su frecuencia, es la deficiencia de *cistationina-β-sintetasa;* el tromboembolismo es la causa más frecuente de mortalidad en estos pacientes.

Algunos estudios indican que concentraciones moderadamente elevadas de homocisteína plasmática están relacionadas con el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. Una de las causas podría residir en que algunos individuos poseen una variante termolábil de la proteína 5-10-metilenotetrahidrofolato reductasa u otras variantes que, en ciertas circunstancias, podría conferirles susceptibilidad para desarrollar incremento de homocisteína.

Tabla 2-4 Trastornos del metabolismo de los aminoácidos sulfurados

ENFERMEDAD Y/O DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
Homocistinuria/deficiencia de cistationina-β-sintetasa	El fenotipo clásico se caracteriza por afección de los sistemas nervioso central, ocular, esquelético y vascular Existen pacientes con déficit enzimático total y otros con una actividad residual del 1%-5% Incidencia: 1:45 000	Aumento de homocisteína y metionina en plasma Estudio enzimático en cultivo de fibroblastos Estudio molecular	El 50% de los pacientes responden a la vitamina B_6, dieta pobre en metionina, con suplementos de ácido fólico y betaína El 25% de los pacientes muere por vasculopatía antes de los 30 años. Los portadores pueden presentar riesgo aumentado de vasculopatía oclusiva periférica y cerebral prematuras
Homocistinuria/deficiencia de 5, 10-metilenotetrahidrofolato-reductasa	Gran heterogeneidad clínica, desde afección grave con gran retraso del desarrollo y atrofia cerebral hasta trastornos del comportamiento o leve retraso en la adolescencia	Aumento de homocisteína en líquidos fisiológicos con concentración normal o baja de metionina Estudio enzimático en fibroblastos Estudio molecular	Administración de betaína, folato y metionina. Terapia parcialmente beneficiosa Pronóstico variable, desde muerte en la infancia hasta supervivencia prolongada con retraso mental medio
Homocistinuria/deficiencia en la síntesis de metilcobalamina (CblE, CblG)	Anemia megaloblástica y retraso psicomotor. Primeros síntomas alrededor del primer año de vida. Se han descrito pacientes adultos con la forma CblG	Aumento de homocisteína en líquidos fisiológicos Estudios de complementación genética en fibroblastos Estudio molecular	El tratamiento con hidroxicobalamina ha sido efectivo para la mayoría de los pacientes con CblE; en cambio los CblG requieren además un suplemento de ácido fólico y betaína Supervivencia prolongada sin retraso mental, si el tratamiento se administra tempranamente
Cistationinuria/deficiencia de cistationina-γ-liasa	Pocos pacientes descritos, algunos con trombocitopenia, algunos con retraso mental	Concentraciones elevadas de cistationina y sus metabolitos en líquidos fisiológicos Estudio molecular	La mayoría de los pacientes responde al tratamiento con vitamina B_6
Deficiencia de cofactor molibdeno/ deficiencia combinada de sulfitooxidasa, xantinodeshidrogenasa y aldehído-oxidasa	Síntomas neonatales: convulsiones y anomalías neurológicas graves, luxación del cristalino, retraso mental y dismorfias craneales	Excreción aumentada de: sulfitos, tiosulfatos, *S*-sulfo-L-cisteína, xantina e hipoxantina y taurina Ácido úrico muy bajo Estudio enzimático en fibroblastos Estudio molecular	No hay tratamiento efectivo; el cofactor molibdeno es muy inestable La mayoría de los pacientes muere en la infancia y los que sobreviven están intensamente afectos
Sulfocisteinuria/deficiencia aislada de sulfito-oxidasa	Similar a la descrita en la deficiencia de cofactor molibdeno	Como en la deficiencia de cofactor molibdeno sin aumento de xantina e hipoxantina. Estudio enzimático en fibroblastos Estudio molecular	Similar al descrito en la deficiencia de cofactor molibdeno

CblE: cobalamina E; CblG: cobalamina G.

HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA

Este trastorno se debe a un bloqueo en el sistema de degradación de la glicina (SDG) que consta de cuatro proteínas, que catalizan la transformación de glicina en CO_2, NH_3 y metilenotetrahidrofolato. Esta enfermedad se caracteriza por un importante incremento de glicina en líquidos biológicos, especialmente en el LCR.

Desde un punto de vista clínico se distinguen dos tipos: la forma neonatal y la forma tardía. La *hiperglicinemia neonatal* es la más común; la mayoría de los pacientes inicia los síntomas alrededor de las 48 h de vida, con deterioro neurológico progresivo, hipotonía muscular, convulsiones, crisis de apnea y letargia o coma; también son características las crisis de hipo. La mayoría de los pacientes fallece durante las primeras semanas de vida, mientras que los que sobreviven presentan un retraso psicomotor grave. Durante las primeras semanas presentan un EEG característico, denominado *patrón brote-supresión (burst-supression pattern),* que desaparece al final del primer mes de vida, para pasar a un trazado hipsarrítmico. El examen neuropatológico revela alteraciones difusas de la mielinización.

En la forma de *presentación tardía* (infancia-adolescencia), la sintomatología puede ser sólo la de un retraso de las funciones psicomotoras.

El *diagnóstico* se establece con medida de la relación glicina-LCR con respecto a glicina-plasma; esta relación es característica y generalmente superior a 0,09, mientras que en controles y en las hiperglicinemias secundarias la relación es inferior a 0,04. El diagnóstico enzimático se debería realizar con valoración de la actividad en biopsia hepática o renal. Actualmente, el análisis molecular facilita el diagnóstico no invasivo, ya que se puede llevar a cabo en sangre. Aunque la administración de benzoato, ácido fólico y piridoxina pueden favorecer la eliminación de glicina, no existe todavía un tratamiento efectivo para esta enfermedad.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 2-5 Trastornos genéticos del transporte de aminoácidos en la membrana celular

ENFERMEDAD	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
Cistinuria	Nefrolitiasis por cistina. Se han descrito dos variantes según la afectación del sistema de transporte intestinal que se refleja en la tasa de eliminación de cistina, lisina, arginina y ornitina en los heterocigotos	Aumento en la excreción de cistina, lisina, arginina y ornitina en las dos variantes Análisis de los cálculos renales Estudios moleculares	Hidratación masiva (2,5-3 L/1,73 m^2 al día) Alcalinización (pH > 7,5) permanente de la orina con bicarbonato sódico (100 mmol HCO_3^-/1,73 m^2 al día) o citrato potásico Restricción proteica, particularmente metionina D-penilcilamina (2 g/1,73 m^2 al día)
Intolerancia a las proteínas con lisinuria	Se presenta habitualmente en la infancia con hiperamoniemia, hepatoesplenomegalia y osteoporosis. Desarrollo mental normal en la mayoría de los pacientes. Pueden presentar problemas pulmonares graves	Aumento de lisina, arginina y ornitina en orina Concentraciones disminuidas de estos aminoácidos en plasma con hiperamoniemia Estudios moleculares	Restricción proteica (niños 1-1,5 g/kg de peso y día; adultos 0,5-0,8 g/kg de peso y día) Benzoato y fenilacetato sódico Suplementos de *N*-acetillisina y lisina El pronóstico de los pacientes tratados es bueno
Enfermedad de Hartnup	Manifestación clínica multifactorial, intermitente y variable. Pelagra (por déficit de triptófano), ataxia cerebelosa y trastornos psiquiátricos	Aumento en orina de los aminoácidos neutros que tienen un sistema de transporte común. Excreción de índoles tras sobrecarga de triptófano Estudios moleculares	Nicotinamida (20-250 mg) El pronóstico es bueno y muchos pacientes mejoran con la edad
Síndrome oculocerebrorrenal o enfermedad de Lowe	Es la única enfermedad de este grupo ligada al cromosoma X, por tanto sólo afecta a varones Manifestaciones neurológicas y oftalmológicas Puede aparecer síndrome de Fanconi, raquitismo intenso y retraso de crecimiento	Hiperaminoaciduria, acidosis tubular renal, fosfaturia y glucosuria Estudios moleculares	Tratamiento sintomático

TRASTORNOS GENÉTICOS DEL TRANSPORTE DE AMINOÁCIDOS EN LA MEMBRANA CELULAR

En estos trastornos, la absorción intestinal de ciertos aminoácidos está disminuida (tabla 2-5) debido a la alteración de proteínas de transporte. Los genes responsables de estas enfermedades han sido identificados en todas ellas. Los síntomas son consecuencia del exceso de sustrato en orina o de su defecto corporal. El más frecuente es la *cistinuria,* con una incidencia de 1:2000 a 1:15 000.

CISTINOSIS

Es un trastorno congénito que consiste en la alteración del flujo de salida de la cistina desde los lisosomas, debido a un defecto de la proteína cistinosina implicada en su transporte. Esta entidad se caracteriza por la acumulación intralisosómica de cistina, con observación de cristales de dicho aminoácido en varios tejidos: córnea, conjuntiva, células tubulares renales, médula ósea, ganglios linfáticos y leucocitos. La principal manifestación clínica de esta enfermedad es la afección renal. Se han descrito tres tipos de cistinosis: en el *tipo 1* o la forma nefropática infantil, los niños presentan síndrome de Fanconi entre los 6-12 meses de edad; con insuficiencia renal progresiva, que requiere diálisis o trasplante hacia los 10 años de vida aproximadamente; en el *tipo 2* o forma intermedia juvenil, la nefropatía es más tardía y de menor intensidad; y en el *tipo 3* o forma benigna adulta, los depósitos de cistina se forman sólo en la córnea, para producir cefaleas y fotofobia; el riñón no está afectado.

Es necesario descartar la cistinosis en todos los niños que presenten síndrome de Fanconi con raquitismo resistente a la vitamina D. El diagnóstico se confirma con valoración cuantitativa de la cistina libre en leucocitos o en granulocitos, donde las concentraciones son más altas y se obtiene una mayor sensibilidad analítica.

El tratamiento de la nefropatía y de las complicaciones oftalmológicas es sintomático. La administración de cisteamina es beneficiosa, ya que este fármaco entra en el lisosoma y forma un compuesto con la cisteína capaz de atravesar la membrana lisosómica, y de esta forma se facilita la eliminación de cisteína por otros trasportadores. El trasplante renal es una opción que eliminaría la acumulación de cistina en este órgano, pero no eliminaría la que se encuentra en otros tejidos, por lo que las alteraciones de tiroides, hígado, páncreas, testículos, músculos o SNC, deberán ser tratadas con cisteamina y terapia sintomática.

OTROS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

HISTIDINEMIA

Se debe a la deficiencia de histidasa. Esta enfermedad, de carácter autosómico recesivo, se manifiesta con aumento de histidina en plasma y orina. El 50% de los pacientes presenta retraso mental, dificultades en el habla y alteraciones del comportamiento.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE PROLINA E HIDROXIPROLINA

Los errores congénitos del metabolismo de estos aminoácidos son benignos, excepto la deficiencia de prolidasa, que se manifiesta con múltiples úlceras en las extremidades inferiores, esplenomegalia, osteoporosis de los huesos largos y retraso mental, aunque también se han descrito pacientes asintomáticos. El tratamiento con manganeso y vitamina C puede ser beneficioso.

ACIDURIAS ORGÁNICAS EN EL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS RAMIFICADOS

Todas las enfermedades que aquí se describen (fig. 2-3) se heredan con carácter autosómico recesivo, a excepción de la aciduria 2-metil-3 -hidroxibutírica, que se hereda ligada al cromosoma X. El diagnóstico se realiza a través del análisis de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas.

Cada entidad tiene un perfil de ácidos específico. En general, el diagnóstico se confirma por la medida de la actividad enzimática en

cultivo de fibroblastos. Prácticamente todos los genes responsables de estos trastornos han sido ya identificados, por lo que el estudio de las mutaciones específicas es una práctica habitual. El diagnóstico prenatal es posible en todas ellas, ya sea por los estudios bioquímicos o por los estudios de la mutación familiar concreta. En la tabla 2-6 se especifica el cuadro clínico, el tratamiento y el pronóstico de estas enfermedades.

DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE CARBOXILASAS

Como deficiencia múltiple de carboxilasas se describen dos errores congénitos del metabolismo, que se caracterizan por la deficiencia en la actividad de las carboxilasas dependientes de biotina (acetil-CoA carboxilasa, propionil-CoA carboxilasa, piruvato carboxilasa y 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa). Estas deficiencias son secundarias a una deficiencia de holocarboxilasa-sintetasa o bien de biotinidasa. Se manifiestan en el período neonatal o infantil, con acidosis metabólica, alopecia, dermatitis y alteraciones neurológicas. La deficiencia de biotinidasa puede acompañarse de ataxia y atrofia óptica y auditiva. La respuesta al tratamiento con biotina (10 mg/día) es excelente. En la deficiencia de holocarboxilasa sintetasa, en general, la respuesta al tratamiento con biotina también es muy buena, aunque la dosis requerida se debe individualizar para cada paciente (10-70 mg/día).

ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I

La aciduria glutárica tipo I se debe a la deficiencia de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH), responsable de la deshidrogenación y descarboxilación del glutaril-CoA en la vía de degradación de la lisina, la hidroxilisina y el triptófano. Esta entidad se caracteriza por hipotonía, pérdida del control cefálico, convulsiones, distonía y movimientos coreoatetósicos. La presentación clínica suele iniciarse de forma repentina entre los 4-14 meses de edad. En la mayor parte de los pacientes descritos se observa una preservación del intelecto, pero con grave afección del lenguaje. Las manifestaciones neurológicas pueden progresar lentamente o permanecer estáticas. En el transcurso de estudios familiares se han encontrado individuos asintomáticos con dicha deficiencia.

El diagnóstico se basa en el patrón anómalo de ácidos orgánicos (incremento de los ácidos glutárico y 3-hidroxiglutárico) en fluidos biológicos y en los estudios moleculares y/o la medida de la actividad GCDH en cultivo de fibroblastos. Sin embargo, se han descrito pacientes bioquímicamente atípicos (mayoritariamente españoles) con una baja excreción de los ácidos orgánicos característicos y actividad residual elevada (hasta un 30% de los valores control), lo cual evidencia una ambigüedad diagnóstica importante, a la vez que añade

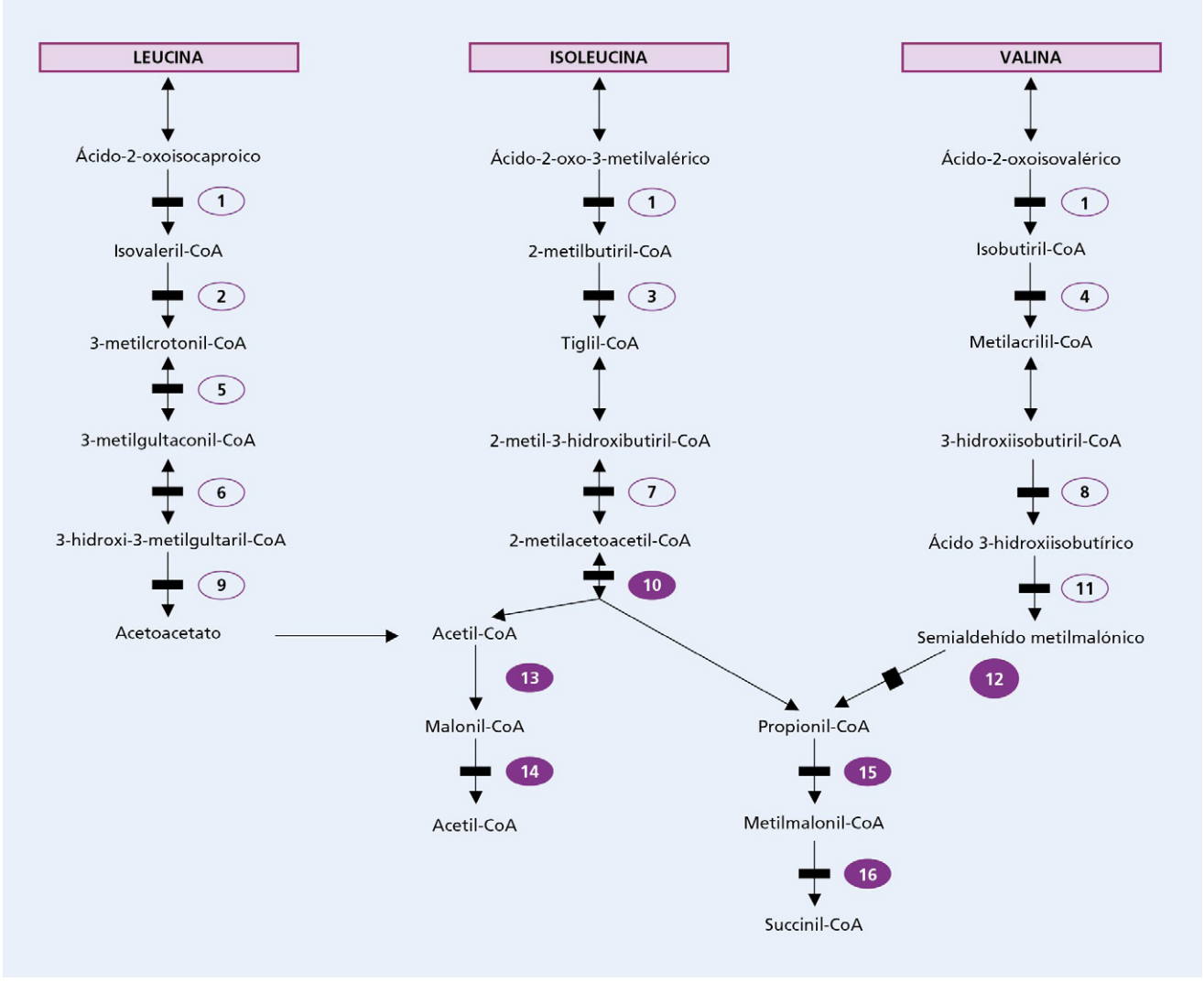


Figura 2-3 Metabolismo de los aminoácidos ramificados. Se muestra la posición de los defectos metabólicos conocidos. *1,* deshidrogenasa de los α-cetoácidos ramificados (jarabe de arce); *2,* isovaleril-CoA-deshidrogenasa; *3,* 2-metilbutiril-CoA-deshidrogenasa; *4,* isobutiril-CoA-deshidrogenasa; *5,* 3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa; *6,* 3-metilglutaconil-CoA-hidratasa; *7,* 2-metil 3-hidroxibutiril CoA-deshidrogenasa; *8,* 3-hidroxi-isobutiril CoA-deshidrogenasa; *9,* 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liasa; *10,* 2-metilacetoacetil-CoA-tiolasa; *11,* 3-hidroxi-isobutiril-CoA-desacilasa; *12,* metilmalonil-semialdehído deshidrogenasa; *13,* acetil-CoA-carboxilasa; *14,* malonil-CoA-descarboxilasa; *15,* propionil-CoA-carboxilasa; *16,* metilmalonil-CoA-mutasa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 2-6 Acidurias orgánicas en el metabolismo de los aminoácidos ramificados

ENFERMEDAD Y/O DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
Jarabe de arce/deficiencia del complejo multienzimático: deshidrogenasa de los α-cetoácidos ramificados	*Forma clásica o neonatal.* Vómitos, letargia, hipertonía y opistótonos, junto con una intensa acidosis metabólica y cetoacidosis *Forma intermedia.* Únicamente retraso psicomotor y convulsiones. Suele iniciarse durante la infancia, pero se han descrito varios casos de inicio en la edad adulta *Forma intermitente.* Crisis de ataxia y cetoacidosis desencadenadas por procesos febriles o por una ingesta excesiva de proteínas	Dieta restrictiva en los aminoácidos precursores, administración de carnitina y otras medidas coadyuvantes Pronóstico muy variable, que dependerá de la forma clínica, de la rapidez del diagnóstico y en consecuencia de la aplicación inmediata del tratamiento
Acidemia isovalérica/deficiencia de isovaleril-CoA deshidrogenasa	*Forma aguda.* Presentación neonatal, vómitos, acidosis metabólica, cetosis, leucopenia, letargia y coma *Forma crónica.* Episodios recurrentes de vómitos y letargia	Dieta restrictiva en leucina administración de glicina o carnitina *Forma aguda.* En algunos casos los pacientes fallecen durante la primera semana de vida. Los que sobreviven siguen el curso de la forma crónica *Forma crónica.* Desarrollo psicomotor normal en la mayoría de los casos
2-metilbutirilglicinuria/deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa	En el *período neonatal,* rechazo del alimento, letargia e hipotonía. En la *infancia,* retraso motor y atrofia muscular. En la *edad adulta,* asintomático	Dieta restrictiva en isoleucina Administración de carnitina
Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa	Anemia y cardiomegalia *en la infancia* Se han descrito casos asintomáticos	*Tratamiento con carnitina* Buen pronóstico
3-metilcrotonilglicinuria/deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	Irritabilidad, convulsiones, letargia, hipotonía En algunos casos retraso psicomotor progresivo Los primeros síntomas suelen aparecer durante la infancia. Se han descrito casos de niños y adultos asintomáticos	Restricción proteica moderada junto a la administración de carnitina Pronóstico, en general, muy bueno
Aciduria 3-metilglutacónica/deficiencia de 3-metilglutaconil-CoA hidratasa	Macrocefalia y retraso psicomotor en la infancia Se han descrito pocos pacientes	Restricción proteica moderada junto a la administración de carnitina Pronóstico incierto
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica/deficiencia de hidroximetilglutaril-CoA-liasa	Hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica, convulsiones. Los primeros síntomas pueden ser neonatales o aparecer más tardíamente durante la infancia. Se han descrito algunos casos de muerte súbita	Evitar el ayuno prolongado, dieta rica en hidratos de carbono, restricción proteica moderada y administración de carnitina Pronóstico, en general, bueno
Aciduria 2-metil-3-hidroxibutírica/deficiencia de 2-metil-3-hidroxibutiril-CoA deshidrogenasa	Es la única enfermedad de este grupo con herencia ligada al cromosoma X Cuadro clínico muy variable, desde muertes neonatales en varones hasta leve retraso psicomotor en mujeres	Dieta restrictiva en isoleucina y administración de carnitina Pronóstico: varones, neurodegeneración progresiva; mujeres, retraso mental leve-moderado
Deficiencia de 2-metilacetoacetil-CoA tiolasa	Episodios recurrentes de acidosis metabólica con cetosis, con normo o hiperglucemia. El primer episodio suele tener lugar a partir de los 10 meses de vida	Evitar el ayuno prolongado, restricción proteica y administración de carnitina Pronóstico, en general, bueno
Acidemia propiónica/deficiencia de propionil-CoA-carboxilasa	*Forma neonatal.* Rechazo del alimento, problemas neurovegetativos con distrés respiratorio, apneas, bradicardia, hipotermia y estado comatoso. Deshidratación, anemia y hepatomegalia son hallazgos frecuentes *Forma tardía.* En este grupo se han descrito pacientes con síntomas neurológicos, fundamentalmente extrapiramidales, después del primer año de vida. Se ha descrito un caso de presentación adulta, cuyas principales manifestaciones clínicas fueron corea y demencia	Restricción dietética de los aminoácidos precursores del propionato Administración de carnitina Administración de metronidazol de forma discontinua Es frecuente la miocardiopatía Pocos pacientes llegan a la edad adulta, aunque el pronóstico es muy variable y depende en gran medida de la rapidez con la que se instaura el tratamiento
Acidemia metilmalónica/deficiencia de metilmalonil-CoA-mutasa	Formas clínicas muy similares a las de la acidemia propiónica	Tratamiento igual que en la academia propiónica. Pronóstico muy similar
Acidemia metilmalónica/alteración del metabolismo de la cobalamina (formas CblA y CblB)	Formas clínicas similares a las de la academia propiónica	Administración de hidroxicobalamina i.m. 1-2 mg/día; posteriormente esta dosis puede ser semanal. La restricción de proteínas ha de ser moderada El 70% de los pacientes con CblA responde muy bien al tratamiento con supervivencia prolongada. Sólo un 40% de los pacientes CblB tiene una buena respuesta y su supervivencia es inferior

Tabla 2-6 Acidurias orgánicas en el metabolismo de los aminoácidos ramificados *(cont.)*

ENFERMEDAD Y/O DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
Acidemia metilmalónica con homocistinuria/ por alteración del metabolismo de la cobalamina (formas CblC, CblD y CblF)	*Forma CblC.* La presentación neonatal es la más frecuente, con rechazo del alimento, hipotonía, letargia y deterioro neurológico. Pancitopenia, síndrome hemolítico urémico, microcefalia e hidrocefalia son hallazgos frecuentes. La forma tardía se presenta con confusión, desorientación, dificultades en la marcha y anemia macrocítica *Forma CblD.* La presentación clínica es similar a la de la forma CblC tardía *Forma CblF.* Pocos pacientes descritos. La mayor parte han presentado manifestaciones antes del primer año de vida con encefalopatía, anemia, retraso psicomotor	Responden a la administración de hidroxicobalamina i.m. 1-2 mg/día; posteriormente esta dosis puede ser semanal. En muchos pacientes la respuesta es incompleta; por ello necesitan, además, betaína (250 mg/kg de peso y día) y ácido fólico (2 mg/día) Entre los pacientes CblC a los que se les ha aplicado el tratamiento, sólo hemos encontrado la descripción de uno neurológicamente intacto. El resto, aunque con supervivencia prolongada, tiene diversos problemas neurológicos

más incomprensión fisiopatológica, puesto que los pacientes de este último grupo pueden estar tanto o más afectados clínicamente que los pacientes clásicos.

El pronóstico de la enfermedad es muy variable, sin que se haya encontrado una correlación fenotipo-genotipo. La dieta baja en lisina o restrictiva en proteínas, junto con la administración de carnitina, es muy beneficiosa si se aplica antes de que aparezcan los síntomas, por lo que esta enfermedad está siendo introducida en muchos países en los programas de cribado neonatal.

OTRAS ACIDURIAS ORGÁNICAS

En la tabla 2-7 se han agrupado otras acidurias orgánicas que pertenecen a vías metabólicas muy distintas y de las que todavía existen escasas descripciones bibliográficas. En la presentación clínica de este grupo (a excepción de la deficiencia generalizada de glutatión-sintetasa) dominan los síntomas neurológicos, mientras que la acidosis metabólica, la hiperamoniemia o los episodios de vómitos acetonémicos, en general, están ausentes. La primera aproximación diagnóstica

Tabla 2-7 Otras acidurias orgánicas

ENFERMEDAD Y/O DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
Aciduria L-2-hidroxiglutárica/Forma D	Retraso psicomotor, epilepsia, hipotonía y dismorfia. Algunos casos presentan miocardiopatía	Supervivencia prolongada, retraso mental profundo a medio. No existe tratamiento efectivo
Aciduria D-2-hidroxiglutárica/Forma L	Retraso mental, convulsiones, ataxia cerebelosa progresiva, disfunción piramidal Algunos casos con macrocefalia, atrofia óptica e hipoacusia	No existe tratamiento efectivo
Aciduria 4-hidroxibutírica/deficiencia de semialdehído succínico-deshidrogenasa	En general, los primeros síntomas aparecen durante la infancia: hipotonía, ataxia, retraso psicomotor, dispraxia ocular, convulsiones Algunos pacientes presentan una exagerada hiperactividad, mientras que otros se muestran extremadamente somnolientos. Se ha descrito un paciente de 23 años con oligofrenia	Supervivencia prolongada, retraso mental profundo a medio. No existe tratamiento efectivo
Aciduria mevalónica/deficiencia de mevalonato cinasa	Presentación variable. *Neonatal o infantil:* retraso psicomotor, dismorfia, cataratas, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y anemia. Se han descrito algunos pacientes con clínica menos grave: retraso psicomotor, hipotonía, miopatía y ataxia *Infantil o adulta.* Hiper-IgD, fiebre periódica, concentraciones de ácido mevalónico mucho más bajas que en las otras formas	En la forma clínica más grave generalmente los pacientes fallecen durante la infancia En la forma infantil y adulta, aunque no existe un tratamiento completamente eficaz, la administración de glucocorticoides parece mejorar las crisis febriles. La frecuencia y gravedad de los ataques decrece con la edad
Aciduria *N*-acetil-aspártica/ enfermedad de Canavan/ deficiencia de aspartoacilasa	Manifestaciones clínicas durante los *primeros meses de vida.* Hipotonía, involución psicomotriz, megacefalia, atrofia óptica, espasticidad. Degeneración espongiforme del cerebro	En general, los pacientes fallecen entre los 1 y 4 años de vida
Aciduria piroglutámica/deficiencia de glutatión sintetasa	*Neonatal.* Acidosis metabólica crónica y anemia hemolítica progresiva *Juvenil y adulta.* Retraso mental y ataxia cerebelosa	Corrección de la acidosis, administración de vitamina E Pronóstico variable. Algunos pacientes fallecen antes del primer año de vida; en otros la supervivencia es prolongada, con cierto retraso mental
Aciduria piroglutámica/deficiencia de 5-oxoprolinasa	Se han descrito muy pocos casos Cuadro clínico variable: desde enterocolitis y cálculos renales de oxalato hasta curso asintomático	

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

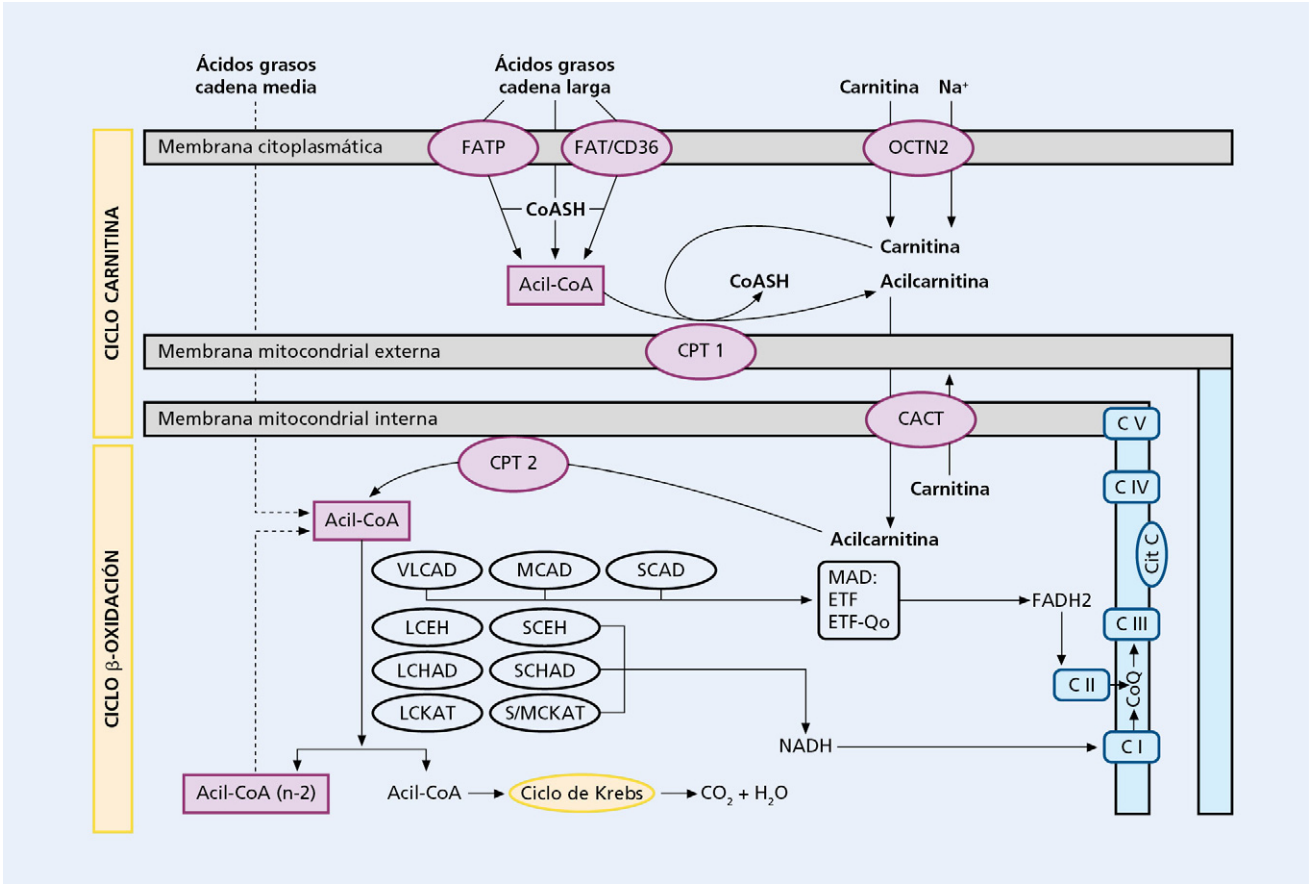


Figura 2-4 Vía metabólica de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. La vía empieza con la internalización de los ácidos grasos y de la carnitina desde la membrana citoplasmática hacia el interior de la célula, seguida del transporte de ésteres de Acil-CoA hacia el interior de la mitocondria gracias al ciclo de carnitina. Posteriormente los acil-CoA se metabolizan a través de la espiral de la β-oxidación para producir acil-CoA (n-2); es decir, acil-CoA ha acortado en dos unidades su cadena carbonada, que puede volver a entrar en la espiral de la β-oxidación, y acetil-CoA que se convierte en cuerpos cetónicos o en CO_2, H_2O y ATP. Los electrones generados se transfieren al complejo I (CI) o al complejo II (CII) de la cadena respiratoria mitocondrial. 3-ceto-acil-CoA: tiolasa de cadena corta o media (S/MCKAT) o de cadena larga (LCKAT); 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD) o larga (LCHAD); acil-CoA de cadena corta (SCAD), media (MCAD) o larga (VLCAD); CACT: carnitina acilcarnitina translocasa; (CI, CII, CIII, CIV, CV) complejos I, II, III, IV y V de la cadena respiratoria mitocondrial; CPT 1: carnitina palmitoiltransferasa I; CPT 2: carnitina palmitoiltransferasa II; enoil-CoA: deshidrogenasa de cadena corta (SCEH) o larga (LCEH); FATP, FAT/CD36: transportador de ácidos grasos; MAD: múltiple acil-CoA deshidrogenasa; OCTN2: transportador de carnitina.

se realiza mediante el estudio del perfil de ácidos en orina y se confirma por la medida de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos y los estudios moleculares.

DEFICIENCIAS DE LA β-OXIDACIÓN MITOCONDRIAL DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Las deficiencias de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos constituyen un grupo de enfermedades genéticas, de carácter autosómico recesivo, que eran virtualmente desconocidas antes de 1980. El progreso en su conocimiento se inicia en 1982 con la descripción de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD). Actualmente se han identificado 14 deficiencias enzimáticas en esta vía metabólica y, en su conjunto, se estima una frecuencia aproximada de 1:5000.

La β-oxidación mitocondrial es una fuente alternativa de energía especialmente importante durante los períodos de ayuno prolongado y en momentos de gran requerimiento energético (ejercicio prolongado, infecciones). En la figura 2-4 se ilustra su proceso fisiológico. En general, las manifestaciones clínicas suelen estar desencadenadas por infecciones intercurrentes acompañadas de anorexia y vómitos, hecho que provoca un ayuno excesivo y, en consecuencia, hipoglucemia hipocetósica, hiperamoniemia, incremento de las transaminasas y, en algunos casos, hiperlactacidemia. También es característico el aumento de CK. Sin embargo, el espectro de síntomas clínicos es muy amplio y abarca desde pacientes que permanecen asintomáticos durante largos períodos de tiempo hasta pacientes que fallecen súbita e inesperadamente. El comienzo clínico más frecuente tiene lugar durante la lactancia, aunque se han descrito algunos pacientes con presentación neonatal y, en el otro extremo, pacientes cuyos primeros síntomas no se pusieron en evidencia hasta la edad adulta. En la tabla 2-8 se han agrupado las peculiaridades clínicas de cada una de las deficiencias conocidas hasta el momento.

Desde el punto de vista bioquímico, la primera aproximación diagnóstica se establece sobre la base de los estudios de metabolitos en plasma y orina. En segundo lugar, antes del gran desarrollo de la biología molecular, el paso siguiente consistía en los estudios enzimáticos en fibroblastos, para proceder posteriormente a los estudios mutacionales. Hoy en día, como se conocen ya todos los genes implicados, en muchas ocasiones se omite el estudio enzimático y se procede directamente al estudio molecular, aunque en casos de duda se realiza la oxidación de palmitato o el estudio enzimático específico en cultivo de fibroblastos. El espectro mutacional es muy amplio, excepto en las deficiencias de MCAD y LCHAD (3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa

Tabla 2-8 Principales características clínicas de las deficiencias de la β-oxidación mitocondrial

TRASTORNO	HIPOGLUCEMIA HIPOCETÓSICA	HEPATOMEGALIA	MIOCARDIOPATÍA	DEBILIDAD MUSCULAR/ MIOPATÍA	OTROS SÍNTOMAS
OCTN2	+	+	+	+	Síntomas no neonatales
CPT-I	+	+	+	+	Tubulopatía proximal y distal, nefromegalia
CPT-II (forma juvenil/ adulta)	–	–	–	+	Rabdomiólisis, mioglobinuria, nefromegalia, episodios agudos provocados por ejercicio prolongado
CPT-II (forma neonatal grave)	+	+	+	+	
CACT	+	+	+	+	
VLCAD	+	+	+	+	Episodios de mioglobinuria y rabdomiólisis, sobre todo en adultos
LCHAD/MTP	+	+	+	+	Neuropatía periférica, retinitis pigmentosa. Episodios de mioglobinuria y rabdomiólisis sobre todo en adultos
MCAD	+	+	–	±	Se han descrito individuos asintomáticos
SCAD	±	+	–	±	Algunos pacientes presentan sólo hipotonía; otros, coma hiperamoniémico neonatal; otros son asintomáticos
SCHAD	–	+	–	±	Pocos pacientes descritos; se asocia a hiperinsulinismo
MAD debido a deficiencia de ETF o ETF-DH	+	+	+	+	Las formas graves pueden cursar con dismorfia facial, quistes renales y malformaciones cerebrales
MAD, con respuesta a la riboflavina	+	+	–	+	Generalmente, los pacientes son adultos. Respuesta espectacular a la administración de riboflavina, 200-500 mg/kg peso y día
Deficiencia de 2,4-dienoil-CoA reductasa	–	–	–	+	Se han descrito 4 pacientes

CACT: deficiencia de carnitina acilcarnitina-translocasa; CPT-I: deficiencia de carnitina-palmitoiltransferasa I; CPT-II: deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II; ETF: flavina transferidora de electrones; ETF-DH: flavina transferidora de electrones deshidrogenasa; LCHAD: deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga; MAD: deficiencia múltiple de deshidrogenasas; MCAD: deficiencia de acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media; MTP: deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial; OCTN2: deficiencia primaria de carnitina; SCAD: deficiencia de acil-CoA-deshidrogenasa de cadena corta; SCHAD: deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa de cadena corta; VLCAD: deficiencia de acil-CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga.

de cadena larga), para las que existen mutaciones prevalentes: *p.K304E* para la deficiencia de MCAD y *p.Q510E* para la de LCHAD. Estas mutaciones afectan a un 90% y a un 80% de los alelos, respectivamente. Este hallazgo singular permite conocer la frecuencia aproximada de la enfermedad a través del cribado de la mutación en la población general. En el caso de la deficiencia de MCAD se estima una frecuencia aproximada de 1:6000 a 1:15 000 en los países del norte y noroeste de Europa, mientras que en los países del sur su frecuencia es muy inferior (1:160 000 en España).

Aunque existe un alto riesgo de mortalidad y morbilidad, el pronóstico es muy bueno en la mayoría de los casos, condicionado a que se establezca el diagnóstico temprano y una aproximación terapéutica correcta.

El tratamiento consiste en evitar el ayuno prolongado, junto con la administración de una dieta rica en hidratos de carbono y pobre en grasas, con mantenimiento de la ingesta calórica total normal. En los pacientes con trastornos que impliquen los ácidos grasos de cadena larga se recomienda suplementar la dieta con triglicéridos de cadena media.

La administración de carnitina es indispensable en los pacientes con deficiencia primaria de carnitina (100 mg/kg de peso y día divididos en cuatro dosis) y la de riboflavina (50-200 mg/día) produce una mejoría evidente en algunos pacientes afectos de deficiencia múltiple de deshidrogenasas. Esta última es una enfermedad en que un buen número de los pacientes descritos son adultos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Blau N, Duran M, Gibson KM edits. Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. 3.ª ed. Berlín: Springer-Verlag, 2008.

Gregersen N, Bross P, Andresen BS. Genetic defects in fatty acid beta-oxidation and acyl-CoA dehydrogenases. Molecular pathogenesis and genotype-phenotype relationships. Eur J Biochem 2004; 271: 470-482.

Kölker S, Garbade S, Greenberg C, Leonard J, Saudubray JM, Ribes A et al. Natural History, Outcome, and Treatment Efficacy in Children and Adults with Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency. Pediat Res 2006; 59: 840-847.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Alteraciones del metabolismo de las purinas y pirimidinas

G. Pintos Morell

CAPÍTULO 3

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Purinas (adenina, guanina, hipoxantina y xantina) y pirimidinas (citosina, timina, ácido orótico y uracilo) constituyen los fundamentos de los ácidos nucleicos (DNA, RNA), de diversos mensajeros intracelulares (AMP, CDP, GTP, TTP, cAMP) y de cofactores del metabolismo intermediario (NAD, FAD). Los nucleótidos purínicos y pirimidínicos se sintetizan a través de las vías *de novo* y de reutilización. La vía *de novo* produce estructuras en anillo fosforiladas a partir de precursores simples como CO_2, glicina y glutamina. La vía de reutilización emplea bases purínicas y pirimidínicas, con incorporación de productos intermediarios de la vía de degradación de los nucleótidos. En el metabolismo de las purinas (fig. 3-1), inosina monofosfato (IMP) ocupa un lugar central entre las dos vías y constituye un enclave céntrico en el complejo mecanismo de la síntesis de purinas y en la interconversión a los nucleótidos adenina y guanina. El producto final común del catabolismo de las purinas, el ácido úrico, se excreta principalmente por vía renal.

La síntesis *de novo* de las pirimidinas (fig. 3-2) empieza con la formación de carbamoil fosfato que condensa con aspartato y, a continuación, se convierte en ácido orótico para dar lugar al metabolito central, uridina monofosfato (UMP). Los otros dos nucleótidos, citosina y timina, derivan de uridina monofosfato, y los productos de degradación se incorporan al metabolismo intermediario.

El grado de síntesis y catabolismo de purinas y pirimidinas está controlado por los sustratos. Así, cuando se acumula PRPP, la síntesis de purinas y la producción de ácido úrico se aceleran. Al contrario, algunas reacciones como APRT y HPRT son inhibidas por sus productos. La heterogeneidad de ciertas mutaciones puede dar lugar a diversos grados de afectación de la actividad enzimática, desde cero hasta sobreactividad, y producir síndromes completamente diferentes.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas (tabla 3-1) suelen afectar a las funciones cerebrales y comprenden defectos de síntesis (PRPS, ADSL, ATIC, HPRT, UMPS, dGK, TK) y de la degradación (5NT, ADA, PNP, GCH, DPD, DHPA, TP, UP). Los mecanismos patogénicos de estos trastornos pueden incluir tanto el daño celular como mitocondrial. Por ejemplo, la deficiencia de enzimas de la vía de reutilización de las purinas, como hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) y desoxiguanosina cinasa (dGK) o timidina cinasa (TK), se asocia con enfermedades más graves, la primera por un efecto adverso inexplicado ejercido sobre el desarrollo y/o la diferenciación de las neuronas dopaminérgicas, y las segundas debido a alteraciones de diversas funciones mitocondriales. Timidina cinasa y desoxiguanosina cinasa son enzimas clave en la síntesis del DNA mitocondrial (DNAmit). Las deficiencias genéticas de actividad TK o dGK producen depleción del DNAmit en determinados tejidos/órganos (síndromes de depleción DNAmit, o MDDS).

Las enfermedades producidas por trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas pueden afectar prácticamente a cualquier tipo celular. Las consecuencias son especialmente evidentes en los tejidos con una rápida división celular. Se conocen unos 24 defectos genéticos diferentes, de los cuales 14 producen afección clínica significativa. Aunque se pueden observar diversas combinaciones de síntomas clínicos de diferentes niveles de gravedad, tres órganos/sistemas están afectados de una manera preferente: riñón, médula ósea y cerebro. La sobreproducción o alteración de la degradación de las purinas produce una acumulación de grandes cantidades de ácido úrico, o de su precursor xantina, aún menos soluble. Los pacientes presentan disuria, hematuria, cristaluria o cálculos en la vía urinaria.

Los cálculos de purinas son radiotransparentes y, por tanto, no se aprecian con una radiografía simple. El aumento de las concentraciones de ácido úrico en las articulaciones puede causar artritis gotosa. También se produce una particular afección muscular, desde calambres hasta atrofia, cuya fisiopatología no es aún bien comprendida. Inmunodeficiencia y anemia megaloblástica pueden aparecer en los defectos del metabolismo de las purinas y de las pirimidinas. En ambas alteraciones metabólicas se ha descrito una amplia variedad de manifestaciones neurológicas. Las alteraciones del metabolismo de las purinas pueden cursar con alteraciones del tono muscular, distonía, coreoatetosis y ataxia, además de retraso psicomotor. Son frecuentes las alteraciones del comportamiento con ciertas similitudes con el espectro autista o trastorno profundo del comportamiento. Su expresión clínica puede ser variable, desde un trastorno compulsivo o

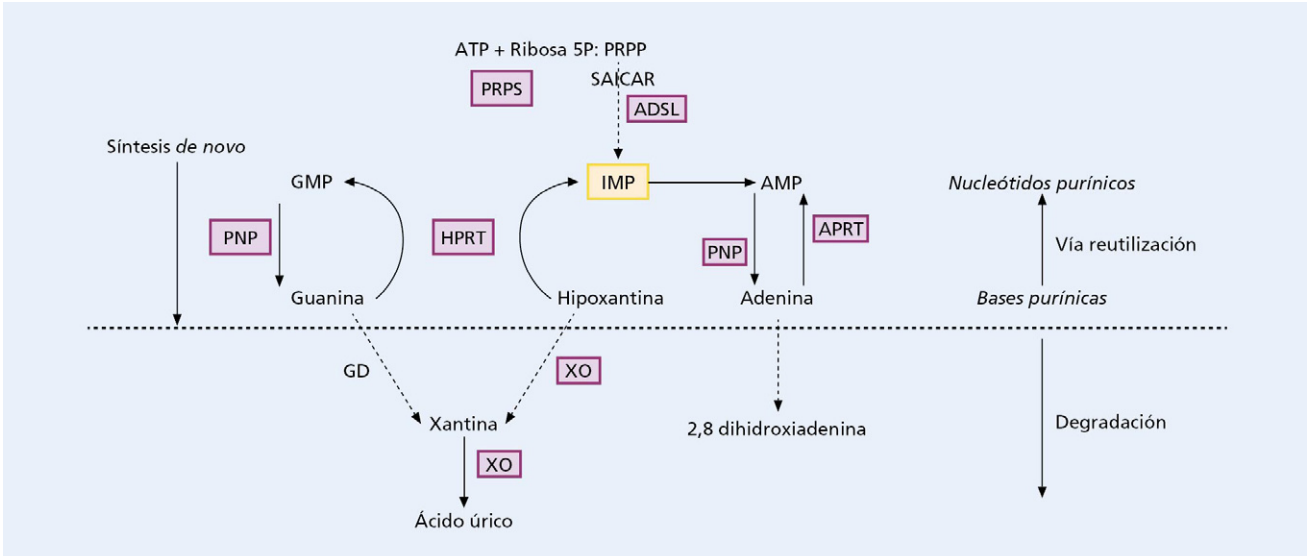


Figura 3-1 Síntesis y degradación de las purinas. ADSL: adenilosuccinato liasa; AMP: adenosina monofosfato; APRT: adenina fosforribosiltransferasa; GMP: guanina monofosfato; HPRT: hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa; IMP: inosina monofosfato; PNP: purín-nucleótido fosforilasa; PRPS: fosforribosilpirofosfato sintetasa; SAICAR: succinilaminoimidazol carboxamida ribonucleósido; XO: xantina oxidasa (deshidrogenasa).

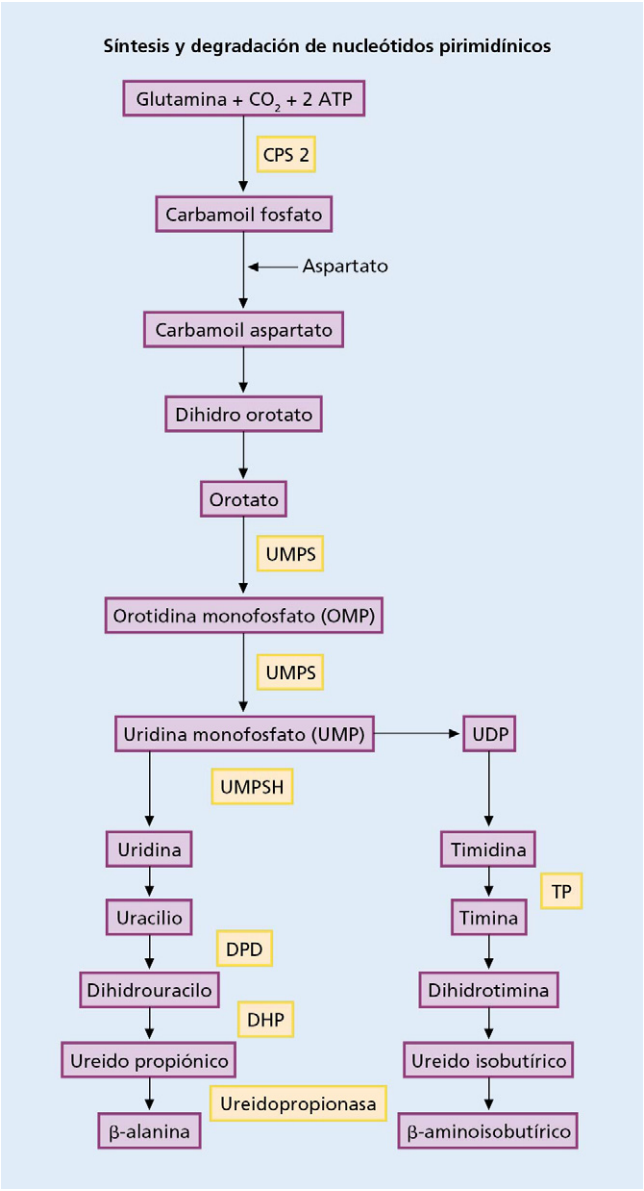


Figura 3-2 Metabolismo de las pirimidinas. CPS2: carbamoil fosfato sintetasa 2; DHP: dihidropirimidinasa; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; TP: timidina fosforilasa; UMPH: uridina monofosfato hidrolasa (pirimidina 5′-nucleotidasa); UMPS: uridina monofosfato sintetasa.

agresivo a un comportamiento autolesivo grave como en el síndrome de Lesch-Nyhan. Algunos pacientes, especialmente aquellos con alteraciones del metabolismo de las pirimidinas, presentan un retraso psicomotor inespecífico o convulsiones. Conviene comentar que los individuos heterocigotos y homocigotos para la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa presentan riesgo elevado de desarrollar alteraciones neurológicas graves en el curso de quimioterapia con 5-fluorouracilo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Pruebas sistemáticas. El ácido úrico es la única determinación bioquímica que orienta específicamente hacia los defectos del metabolismo de las purinas, pero no existe un marcador similar para la vía de las pirimidinas. Al interpretar los valores séricos de ácido úrico, el clínico ha de tener en cuenta la importante capacidad de excreción renal, sobre todo en los niños, lo que facilita el mantenimiento de concentraciones séricas dentro del rango de la normalidad incluso con una producción endógena anormalmente incrementada. Así pues, las concentraciones urinarias de ácido úrico son más indicativas que las séricas. Para finalidades de cribado diagnóstico, la determinación de ácido úrico y creatinina en una muestra de orina aislada puede ser orientativa, aunque hay que tener en cuenta la variación de los valores de la normalidad según la edad. En recién nacidos, la desviación estándar es muy amplia (0,2-2,8 g/g creat), en lactantes y niños de menos de 2 años el rango es de 0,5 a 2, y varía progresivamente con la edad hasta los 10-12 años (0,3-1,0) y más allá de los 12 años con valores similares a los adultos (0,3-0,8). Los pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan suelen presentar valores claramente por encima de las cifras altas de la normalidad. En pacientes con determinaciones en el límite alto de la normalidad o con un alto índice de sospecha clínica de alteraciones primarias o secundarias del metabolismo del ácido úrico, la determinación de la excreción urinaria en 24 h corregida por la superficie corporal es probablemente más exacta (520 ± 147 mg/1,73 m^2 cada 24 h). Alternativamente, para aumentar la exactitud de la determinación de ácido úrico/creatinina en una muestra de orina aislada, si se determina simultáneamente la concentración de creatinina en plasma se puede calcular la excreción urinaria de ácido úrico en función del aclaramiento de creatinina:

$$([\text{ácido úrico urinario}]\times[\text{creatinina sérica}])/(\text{creatinina urinaria}) = 0{,}34 \pm 0{,}11 \text{ mg/dL de filtrado glomerular}$$

Pruebas especiales. La práctica totalidad de los defectos del metabolismo de purinas y pirimidinas presentan alteraciones analíticas en orina. La muestra principal consiste en la primera orina de la mañana, congelada y enviada pronto al laboratorio. La congelación impide el crecimiento de bacterias, que pueden consumir purinas y pirimidinas, y permite además la estabilización de metabolitos lábiles, como succinil-aminoimidazol carboxamida ribonucleósido (SAICAR), el metabolito marcador de la deficiencia de adenilosuccinato liasa (ADSL). La excreción de SAICAR presenta una considerable variación diurna; es más elevada durante la mañana. La orina de la mañana está también menos expuesta a la influencia de la alimentación. Al menos 24 h antes de obtener la muestra, los pacientes deben restringir la ingesta de metilxantinas (chocolate, café, té). Durante la recogida de orina de 24 h para estudio detallado de purinas y pirimidinas, para evitar contaminación bacteriana cada porción de orina debe congelarse de inmediato y añadirse posteriormente al resto conservado en congelador.

La mayoría de los metabolitos de purinas y pirimidinas puede determinarse de manera fiable en orina mediante HPLC con detector UV. Defectos de la degradación de purinas y pirimidinas, como xantina oxidasa, dihidropirimidina deshidrogenasa, dihidropirimidinasa y ureidopropionasa, pueden sospecharse por la presencia de metabolitos marcadores en el análisis urinario de ácidos orgánicos.

En la deficiencia de mioadenilato desaminasa, causa de miopatía no progresiva que se presenta en forma de dolores y calambres musculares durante el ejercicio, el defecto metabólico puede ponerse en evidencia por la ausencia de elevación del amonio, con aumento normal de lactato, en la prueba de isquemia del antebrazo. Esta prueba se utiliza para el diagnóstico diferencial con la enfermedad de McArdle (glucogenosis muscular tipo V), en la que se produce un aumento normal de amonio pero no de lactato.

Dos alteraciones requieren estudio en eritrocitos o fibroblastos en cultivo: deficiencia de uridina monofosfato hidrolasa y depleción de nucleótidos pirimidínicos secundario a la sobreactividad 5-nucleotidasa citoplasmática. En esta última, el diagnóstico puede sospecharse al encontrar un ácido úrico disminuido en suero o en orina en pacientes con trastorno del comportamiento de tipo autístico.

SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN DE NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS

ENFERMEDAD DE LESCH-NYHAN

El déficit de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) que cataliza la conversión de las bases púricas hipoxantina y guanina en sus respectivos nucleótidos, IMP y GMP, constituye el defecto básico de la enfermedad de Lesch-Nyhan. El gen *HPRT* se localiza en el cromosoma X (Xq2.6-2.7) con una expresión casi exclusivamente recesiva (sólo un pequeño número de mujeres afectadas ha sido descrito, a diferencia de otras enfermedades ligadas al cromosoma X como la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 3-1 Alteraciones del metabolismo de purinas y pirimidinas

ENFERMEDAD (METABOLISMO DE LAS PURINAS)	HALLAZGOS BIOLÓGICOS	PRESENTACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Síndrome de Lesch-Nyhan	Gen *HPRT* (Xq 2.6-2.7)	Retraso del desarrollo psicomotor	Alopurinol
Deficiencia hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT)	Hiperuricemia	Distonía, coreoatetosis	Citrato
	Aumento de hipoxantina	Alteraciones graves del comportamiento	Relajantes musculares (Baclofen®)
		Autoagresión	Antipsicóticos, sedantes
		Litiasis renal	Artilugios para contención física
		Gota	Ecopipam (antagonista del receptor de dopamina D1/D5). [En investigación]
Variantes de Lesch-Nyhan	Hiperuricemia	Litiasis renal	Alopurinol
		Gota	Citrato
Sobreactividad fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPS)	Hiperuricemia	Litiasis renal	Alopurinol
	PRPS1 (Xq 22-24)	Gota	Citrato
	PRPS2 (Xq 22.2-22.3)	Forma infantil: sordera, ataxia, hipotonía	
Deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa (APRT)	2,8 dihidroxiadenina	Litiasis renal	Alopurinol
	16q 24.3		Citrato
Deficiencia de adenosina desaminasa (ADA)	Gen *ADA* (20q 13.11)	SCID (inmunodeficiencia grave combinada): diarrea crónica, fallo del crecimiento, afección neurológica	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
	Linfopenia, hipogammaglobulinemia		PEG-ADA (tratamiento enzimático)
	Aumento de adenosina		Terapia génica
Deficiencia de purín nucleósido fosforilasa (PNP)	Gen *PNP*	SCID (inmunodeficiencia grave combinada)	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
	Hipouricemia	Afección neurológica progresiva	
Deficiencia de xantina oxidasa (XO)	Gen *XDH*	Litiasis renal	Alopurinol
	Hiperuricemia		Citrato
	Xantinuria		Dieta con restricción de purinas
Deficiencia del cofactor molibdeno (deficiencia combinada de xantina oxidasa y sulfito oxidasa)	*MOCS 1* (6p 21.3), *MOCS 2* (5q 11)	Convulsiones neonatales	Tratamiento enzimático sustitutivo con cPMP (mutaciones de *MOCS1*)
	Un paciente con mutación *GPHN*	Encefalopatía grave	
	Hipouricemia, xantinuria	Subluxación de cristalino	
	Sulfituria (sulfitest)	Dismorfia	
	Perfil típico de AAs en plasma y orina	Nefrolitiasis	
Deficiencia de 5-AICAR (amino imidazol carboxamida ribonucleótido)	Déficit de ATIC (AICAR transformilasa IMP ciclohidrolasa)	Retraso psicomotor	
		Alteraciones visuales	
	Aumento de la excreción urinaria de AICAR		
Deficiencia de adenilosuccinato liasa (ADSL)	Aumento de la excreción urinaria de SAICAR (N-succinil AICAR)	Retraso mental	
		Convulsiones	
	Gen *ADSL* (22q 1.3.1-1.3.2)	Autismo	
Deficiencia de mioadenilato desaminasa (MAD)	Gen *AMPD 1* (1p 13-21)	Calambres musculares (miopatía)	Valorar ribosa (2-60 g/día) [vida media excesivamente corta]
	Aumento de CK	Mialgias	
	No aumento de amonio en la prueba de isquemia muscular		
	Diagnóstico diferencial con la enfermedad de McArdle		

ENFERMEDAD (METABOLISMO DE PIRIMIDINAS)	HALLAZGOS BIOLÓGICOS	PRESENTACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Aciduria orótica	Déficit de UMP sintetasa (UMPS) (3q 13)	Anemia macrocítica (megaloblástica)	Uridina
	Aciduria orótica	Cristaluria, hematuria	
	Macrocitosis	Retraso del crecimiento	
Sobreactividad de 5′-nucleotidasa	Macrocitosis	Retraso del desarrollo psicomotor	Uridina
	Hipouricosuria	Convulsiones	
	Gen desconocido	Ataxia	
		Alopecia	
		Trastorno del comportamiento	
Deficiencia de pirimidina 5′-nucleotidasa	Enzima uridín monofosfato hidrolasa (UMPH). Gen *NT5C*	Anemia hemolítica crónica	
	Acúmulo intraeritrocitario de UMP y CTP. Aumento de glutatión en eritrocitos		
Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)	Aumento de la excreción urinaria de uracilo y timina	Desde asintomáticos a retraso psicomotor o convulsiones	
	Gen *DPYD* (1p 22)	Toxicidad por 5-FU	

Tabla 3-1 Alteraciones del metabolismo de purinas y pirimidinas *(cont.)*

Deficiencia de dihidropirimidinasa (DHP)	Aumento de la excreción urinaria de dihidrouracilo y dihidrotimina, uracilo y timina Gen *DPYS* (8q 22)	Convulsiones Retraso psicomotor Asintomáticos (cribado)
Deficiencia de ureidopropionasa	Aumento de la excreción urinaria de ureido propionato y ureidobutirato, además de uracilo y timina Gen *UPB1*	Retraso psicomotor Distonía Convulsiones
SÍNDROMES CON ALTERACIÓN DEL DNA MITOCONDRIAL	**HALLAZGOS BIOLÓGICOS**	**PRESENTACIÓN CLÍNICA**
Deficiencia de desoxiguanosina cinasa (dGK)	Gen *DGUOK* Hipoglucemia neonatal Acidosis láctica	Forma hepatocerebral: insuficiencia hepática, convulsiones, mioclonías, encefalopatía (diagnóstico diferencial con el síndrome de Alpers)
Deficiencia de timidina cinasa (TK)	Gen *TK2*	Miopatía progresiva (puede remedar atrofia muscular espinal)
Deficiencia de ribonucleótido reductasa mitocondrial, subunidad 2	Gen *RRM2B*	Encefalomiopatía Oftalmoplejía externa progresiva Afectación renal
Deficiencia de timidina fosforilasa (TP)	Aumento de timidina y desoxiuridina en plasma y orina Deficiencia de timidina fosforilasa en plaquetas o leucocitos Gen *TYMP* (autosómica recesiva)	Síndrome MNGIE: encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal Neuropatía desmielinizante Leucoencefalopatía Oftalmoplejía, miopatía Episodios de seudoobstrucción intestinal

TRATAMIENTO
Trasplante de progenitores hematopoyéticos en fase precoz Diálisis peritoneal

enfermedad de Fabry). En general, se observa una heterogeneidad de expresión clínica que se correlaciona con grados variables de actividad enzimática residual.

El *cuadro clínico* clásico puede ponerse de manifiesto ya desde el primer año de vida, lo que incluye alteraciones neurológicas como distonía, movimientos involuntarios, retraso psicomotor y comportamiento autolesivo, junto con otras características propias de la hiperuricemia. Los pacientes no consiguen la deambulación, ni sentarse sin soporte. Presentan signos extrapiramidales como distonía, coreoatetosis u opistótonos. Los signos piramidales se caracterizan por hiperreflexia, espasticidad y signo de Babinski positivo. El comportamiento autoagresivo constituye la característica clínica más típica. Si no se aplican medidas de contención física efectivas, los pacientes se muerden los labios y los dedos y llegan a producirse verdaderas amputaciones.

Desde el punto de vista *bioquímico,* el marcador es la hiperuricemia (tabla 3-2) con hiperuricosuria. Una elevación del cociente urato/creatinina en orina constituye un útil método de cribado inicial. La excreción normal de urato es inferior a 1 mg/mg de creatinina. Las consecuencias clínicas de la hiperuricemia son artritis gotosa, tofos, hematuria, nefrolitiasis e infecciones urinarias que, finalmente, pueden conducir a insuficiencia renal. El diagnóstico definitivo requiere la determinación de la actividad HPRT en eritrocitos, que es prácticamente indetectable en las formas clásicas de Lesch-Nyhan.

Existen algunas variantes del déficit de HPRT con fenotipos diversos (gota, cálculos renales), que suelen presentar diversos grados de actividad enzimática residual que los diferencia claramente de la forma clásica. Sin embargo, algunos de estos pacientes pueden presentar actividad cero en el estudio de eritrocitos lisados y sólo se diferencian cuando se realiza la determinación en fibroblastos intactos. Con esta técnica, los pacientes con Lesch-Nyhan clásico tienen una actividad inferior al 1,5%, y todas las formas variantes presentan unas actividades superiores al 8% de los controles sanos. Se han descrito también variantes neurológicas como la HPRTSalamanca, con una actividad residual del 7,5% y clínica de diplejía espástica, y otras con fenotipo similar al Lesch-Nyhan clásico pero con comportamiento e inteligencia prácticamente normales. La esperanza de vida para estas variantes parciales es mucho mejor que para la forma clásica de Lesch-Nyhan, en la que los pacientes raramente sobreviven más allá de la

Tabla 3-2 Diagnóstico diferencial hiperuricemia/hipouricemia

HIPERURICEMIA	HIPOURICEMIA
Aumento de la producción de ácido úrico	**Disminución de la producción de ácido úrico**
Gota por sobreproducción primaria de ácido úrico	Déficit de PRPP sintetasa
Síndrome de Lesch-Nyhan (déficit HPRT)	Déficit de purín-nucleótido fosforilasa (PNP)
Variantes del déficit HPRT	Déficit de xantín oxidasa
Sobreactividad fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPP)	Déficit de cofactor molibdeno
Glucogenosis tipo I (déficit de glucosa-6-fosfatasa)	Tratamiento con alopurinol
Enfermedades hematológicas y neoplásicas	**Aumento de la excreción urinaria de ácido úrico (con producción normal)**
Tratamiento con citostáticos	Tubulopatía renal:
Sobreingestión de purinas	Síndrome de Fanconi
Aumento del catabolismo de ATP	Cistinosis
Alcoholismo	Enfermedad de Wilson
Convulsiones	Déficit de reabsorción renal de urato
Hipoxia tisular	
Disminución de la excreción renal de uratos	
Insuficiencia renal	
Nefropatía familiar hiperuricémica (uromodulina)	
Intoxicación por plomo	
Fármacos: diuréticos, pirazinamida	

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tercera década de la vida. En cuanto a las alteraciones moleculares, la mayoría de las mutaciones son puntuales y de carácter familiar (no se describen mutaciones prevalentes).

El *tratamiento* con alopurinol es efectivo para el control de la hiperuricemia; se recomienda adaptar las dosis para mantener concentraciones de ácido úrico en suero por debajo de 3 mg/dL. Hasta ahora no se ha encontrado un tratamiento efectivo para los trastornos del comportamiento. Existe un producto (ecopipam), derivado benzodiazepínico con actividad antirreceptor de dopamina D1/D5, con potencial efectividad para la enfermedad de Lesch-Nyhan y que ha recibido la denominación de fármaco huérfano por la EMA (Agencia del Medicamento Europea); su efectividad real está pendiente de ensayos clínicos.

SOBREACTIVIDAD FOSFORRIBOSILPIROFOSFATO SINTETASA (PRPP)

Esta alteración de la actividad PRPP conduce a una sobreproducción de purinas por la vía *de novo* que da lugar a hiperuricemia, hiperuricosuria, litiasis urinaria y artritis gotosa. En niños, se puede apreciar micro- o macrohematuria con cristaluria. Se han descrito casos aislados de sordera precoz. La enzima PRPP sintetasa está codificada por dos genes localizados en el cromosoma X (Xq22-24 y Xp22.2-22.3 designados como *PRPS1* y *PRPS2*). PRPP sintetasa cataliza el paso inicial de la síntesis *de novo* de purinas en la que ribosa-5-P reacciona con ATP para dar lugar a PRPP + AMP. En la sobreactividad de PRPP sintetasa se producen cantidades aumentadas de PRPP intracelular que conducen a la sobreproducción de purinas y de IMP, y ulteriormente de ácido úrico. En esta entidad, la terapia de elección es el alopurinol para bloquear la producción de ácido úrico. El tratamiento suele ser más fácil que en el síndrome de Lesch-Nyhan, ya que la actividad normal de HPRT facilita la reutilización de hipoxantina que se acumula al bloquear la xantina oxidasa.

DEFICIENCIA DE ADENILOSUCCINATO LIASA (ADSL)

Descrita en 1984 por Jacken y Van den Berghe, sus manifestaciones principales son neurológicas (retraso psicomotor y convulsiones). La ADSL cataliza el paso de SAICAR a AICAR en la vía *de novo* de la síntesis de purinas, y también actúa en la conversión de adenilosuccinato en AMP. El gen se ha localizado en el cromosoma 22q1.3.1-1.3.2, y la enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva. La acumulación de adenilosuccinato y SAICAR facilita su detección en orina mediante la reacción de Bratton-Marshall. La confirmación de esta prueba de cribado puede realizarse por la determinación de dichos metabolitos en plasma, orina y LCR por HPLC. En LCR, la concentración de ambos productos puede ser de 20 a 100 veces superior a la plasmática (cifras de hasta 500 μM) y rangos de excreción urinaria de 25 a 700 mmol/mol de creatinina. No existe un tratamiento específico, únicamente fármacos anticonvulsionantes.

AICA RIBOSIDURIA

En 2004 se describió el primer caso de esta alteración congénita de la síntesis *de novo* de las purinas, en una paciente de 4 años de edad que presenta retraso psicomotor, epilepsia, ceguera congénita y rasgos faciales dismórficos. Se debe a una deficiencia de la enzima bifuncional AICAR transformilasa/IMP ciclohidrolasa (ATIC) que interviene en el último paso de la síntesis *de novo*. Este trastorno se caracteriza por la acumulación de AICAR en orina y en eritrocitos. La secuenciación del gen *ATIC* demostró dos mutaciones distintas en los dos alelos de la enferma y ambos progenitores eran heterocigotos. Hasta ahora no parecen haberse descrito otros casos.

DEFICIENCIA DE ADENINA FOSFORRIBOSILTRANSFERASA (APRT)

Descrita inicialmente en 1976, constituye una de las causas de urolitiasis en niños. La consecuencia de este defecto enzimático es una inadecuada reutilización de adenina para la síntesis de AMP y la deficiente oxidación de adenina a 8-hidroxiadenina (8-HA) y 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA). La 2,8-DHA se elimina por vía renal y, al ser muy insoluble, tiende a cristalizar y formar cálculos renales, que pueden confundirse con los de ácido úrico cuando se emplean tests colorimétricos. Se conocen dos formas de este defecto enzimático: a) deficiencia completa de APRT (tipo I, estado homocigoto) y b) deficiencia parcial (tipo II, debida a una baja afinidad de la enzima por el cosustrato PRPP), descrita solamente en pacientes japoneses donde la enfermedad es más frecuente. La deficiencia de APRT se transmite por herencia autosómica recesiva (prevalencia de heterocigosidad en la población general, 0,4% a 1,2%). Los síntomas clínicos son los propios de la urolitiasis. Puede conducir a insuficiencia renal crónica. El diagnóstico debe realizarse ante la presencia de cálculos renales en un paciente joven, identificación de los cristales característicos de 2,8-DHA, aumento de la excreción renal de adenina y de 2,8-DHA y disminución de la actividad enzimática APRT en eritrocitos. El tratamiento tiene por objeto disminuir la formación de 2,8-DHA mediante alopurinol, inhibidor de xantina oxidasa, asociado a una dieta baja en precursores purínicos y abundante ingesta hídrica para prevenir la formación de cálculos.

DEFICIENCIA DE XANTINA OXIDASA (XANTINURIA HEREDITARIA)

La deficiencia congénita de la enzima xantina oxidasa ocasiona una incapacidad para degradar las bases purínicas hipoxantina y xantina a ácido úrico. La excreción renal de hipoxantina y de xantina no es idéntica, ya que la hipoxantina se reutiliza para la síntesis de IMP gracias a la enzima HPRT. La xantina, procedente de la degradación de hipoxantina y guanina, tiende a formar cálculos renales por ser muy insoluble. Asimismo, la deficiencia de xantina oxidasa determina unas concentraciones muy bajas de ácido úrico en sangre y orina, y en muchos pacientes el diagnóstico se orienta a partir del signo guía de la hipouricemia (tabla 3-2).

Se conocen dos formas clínicas de este defecto enzimático: a) deficiencia aislada de xantina oxidasa (tipo I) y b) deficiencia combinada de xantina oxidasa, aldehído oxidasa y sulfito oxidasa en el contexto del déficit congénito del cofactor molibdeno (MoCo), necesario para la acción catalítica de las tres enzimas. La deficiencia de xantina deshidrogenasa se transmite mediante herencia autosómica recesiva. Cerca de la mitad de los pacientes con la deficiencia tipo I refieren una historia de cálculos renales. En algunos pacientes se ha descrito la presencia de cristales de xantina en músculo, en relación con dolores y calambres musculares. El diagnóstico suele realizarse ante la presencia de cálculos radiotransparentes de xantina, identificación de cristales característicos, aumento de la excreción renal de hipoxantina y de xantina, con concentraciones séricas elevadas de xantina (10-40 veces el valor normal de 1 micromol/L) y uratos muy disminuidos. El descenso de la actividad enzimática de xantina oxidasa ha sido demostrado en hígado y mucosa intestinal. El tratamiento se basa en ingestión hídrica elevada, evitación de alimentos ricos en purinas y alcalinización urinaria para favorecer la solubilidad de la hipoxantina y la xantina.

DEFICIENCIA DEL COFACTOR MOLIBDENO (XANTINA OXIDASA + SULFITO OXIDASA)

Tal como se ha señalado, el déficit de MoCo conduce a la deficiencia combinada de xantina oxidasa y sulfito oxidasa. Las formas graves de este defecto presentan una afección neurológica grave y precoz atribuible al acúmulo tóxico de sulfitos en el SNC, además de los cálculos renales de xantina. La presentación clásica es con convulsiones neonatales, habitualmente de difícil control, y una hipotonía axial marcada y dificultades para la alimentación. Los pacientes que sobreviven más allá del primer año de vida presentan retraso psicomotor global, subluxación del cristalino, nistagmo y microcefalia. Los estudios de imagen demuestran desmielinización, atrofia, microgiria, anomalías tipo Dandy-Walker y calcificaciones de los núcleos de la base. La hipouricemia y la sulfituria son los marcadores bioquímicos más fácilmente reconocibles. La detección de sulfitos en orina reciente puede realizarse con tiras reactivas (sulfitest). El principal marcador bioquímico es la sulfocisteína que se forma por reacción directa de sulfito con cisteína y se determina por HPLC o espectrometría de

masas. La determinación de la actividad enzimática sulfito oxidasa puede realizarse en fibroblastos, así como en vellosidades coriónicas para un eventual diagnóstico prenatal. El cofactor molibdeno está compuesto por una molibdopterina en cuya síntesis contribuye el gen *MOCS1* (6p21.3) y sus dos productos MOCS1A y MOCS1B, necesarios para la síntesis del producto intermediario denominado precursor Z que finalmente se convierte en molibdopterina gracias a la acción de dos genes más: *MOCS2* (5q11) y *GEPH* gefirina (14q23.3).

Según el defecto molecular, los pacientes con déficit de MoCo pueden dividirse en 3 grupos de complementación: 1) grupo A con mutaciones del gen *MOCS1* presenta alteraciones en la fase inicial de la vía metabólica y las personas aquejadas pueden ser susceptibles de tratamiento sustitutivo con precursor Z (cPMP) biosintético; 2) grupo B, con mutaciones en *MOCS2,* presenta deficiencia de la molibdopterina sintetasa, y 3) grupo C, con deficiencia de gefirina (esencial para las funciones de localización postsináptica de los receptores de neurotransmisores inhibidores y para la adición de molibdeno y biosíntesis de molibdopterina). Las formas parciales de deficiencia de MoCo podrían ser susceptibles de tratamiento con dieta baja en metionina y/o altas dosis de molibdeno.

DEFICIENCIA DE MIOADENILATO DESAMINASA

Es la enzimopatía más frecuente del metabolismo de las purinas. En un estudio con gran cantidad de biopsias musculares se encontró deficiencia de esta enzima en el 2% de los casos, aunque muchos individuos pueden permanecer asintomáticos. La enzima mioadenilato desaminasa es la isoenzima muscular específica de la desaminasa del AMP. Esta enzima cataliza la conversión de AMP en IMP con producción de amonio. Junto con la adenilosuccinato sintasa y adenilosuccinato liasa constituye el ciclo de los nucleótidos purínicos y proporciona energía a través del ciclo del ácido cítrico y repleción rápida de ATP.

La presentación clínica característica consiste en fatiga muscular, calambres y mialgias, habitualmente tras un ejercicio intenso o incluso moderado. En los individuos afectados suelen detectarse valores elevados de CK, que aumentan principalmente tras un ejercicio muscular. La prueba del ejercicio isquémico del antebrazo suele desvelar una adecuada síntesis de lactato, pero no de amonio. El EMG y la biopsia muscular suelen ser normales o evidenciar alteraciones mínimas, y en la evolución clínica no se desarrolla atrofia muscular. El diagnóstico se realiza al detectar una disminución de la actividad mioadenilato desaminasa en una biopsia muscular o mediante la negatividad de la reacción histoquímica correspondiente. Se han comunicado resultados contradictorios con la utilización de ribosa oral a dosis elevadas, lo cual tendría un efecto beneficioso al aumentar la síntesis de PRPP por incrementar la disponibilidad de ribosa-5-fosfato, pero su corta vida media limita su empleo.

DEFICIENCIAS DE ADENOSINA DESAMINASA (ADA) Y PURÍN-NUCLEÓTIDO FOSFORILASA (PNP)

Las deficiencias de ADA y PNP consisten en defectos enzimáticos que afectan primariamente a células del sistema inmunitario. El mecanismo fisiopatológico consiste en la acumulación de purín nucleótidos y desoxinucleótidos hasta concentraciones tóxicas para los linfocitos T y B.

La deficiencia de ADA es la causa metabólica más frecuente de inmunodeficiencia combinada grave y se acompaña de afección de células B con déficit de producción de inmunoglobulinas y déficit de inmunidad celular por alteración de las células T. La tríada clínica clásica consiste en diarrea, neumonía y candidiasis oral. Además de las neumonías, son frecuentes infecciones bacterianas de la piel, otitis medias recurrentes e infecciones por gérmenes oportunistas. ADA determina la desaminación irreversible de adenosina a inosina, y de desoxiadenosina a desoxiinosina. Dicha actividad puede ser determinada en eritrocitos, y el diagnóstico prenatal se puede realizar en amniocitos o vellosidades coriónicas. El cribado neonatal puede realizarse en sangre seca. El gen se localiza en la región cromosómica 20q13.11 y la enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. En cuanto al tratamiento, aunque se ha desarrollado un tratamiento enzimático sustitutivo con ADA bovina conjugada a polietilenglicol (PEG-ADA), el tratamiento definitivo consiste en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se han descrito buenos resultados con la terapia génica.

El déficit de PNP también causa inmunodeficiencia, con un cuadro clínico similar a SCID, aunque la afección es principalmente de carácter celular más que humoral. PNP cataliza la conversión de inosina y guanosina a sus respectivas bases, hipoxantina y guanina. Bioquímicamente se caracteriza por presentar una hipouricemia marcada (tabla 3-1). Se hereda con carácter autosómico recesivo. El tratamiento consiste en el TPH.

SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN DE NUCLEÓTIDOS PIRIMIDÍNICOS

El metabolismo de las pirimidinas comprende la síntesis *de novo* de nucleótidos pirimidínicos, la interconversión de nucleótidos, la degradación de los mismos y la reutilización de bases pirimidínicas. Al igual que los purínicos, los nucleótidos pirimidínicos son esenciales para la síntesis de los ácidos nucleicos (DNA y RNA). El nucleótido central de esta vía metabólica es la uridina monofosfato (UMP). La síntesis *de novo* de UMP se genera en seis reacciones consecutivas cuyas enzimas son sintetizadas por tres genes. El primero codifica una proteína multifuncional que contiene las tres actividades enzimáticas iniciales: carbamoilfosfato sintetasa 2, aspartato transcarbamoilasa y dihidroorotasa que sintetiza el ácido dihidroorótico (DHO). El segundo codifica la enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), que transforma el ácido DHO en ácido orótico (AO). El tercer gen codifica UMP sintetasa que engloba las dos últimas actividades enzimáticas de la síntesis *de novo* de UMP: orotato fosforribosiltransferasa (OPRT), que transforma el AO en orotidina-5′-monofosfato (OMP), y la orotidina-5′-monofosfato descarboxilasa (ODC) que cataliza la transformación de OMP en uridina-5′-monofosfato (UMP).

La UMP se utiliza para la síntesis de otros nucleótidos pirimidínicos (síntesis de pirimidín difosfatos: UDP y CDP, y de pirimidín trifosfatos: UTP y CTP). Los nucleótidos de citidina se sintetizan a partir de uridina trifosfato (UTP). Los ribonucleótidos pirimidínicos trifosfatos se reducen a desoxirribonucleótidos para la síntesis de DNA. La síntesis de nucleótidos pirimidínicos (UMP, CMP, TMP) también se efectúa por una vía de reutilización de uridina, citidina y timidina. La enzima uridina cinasa cataliza la fosforilación de uridina y citidina para sintetizar UMP y CMP, respectivamente. La timidina es fosforilada por la timidina cinasa a desoxitimidina monofosfato (dTMP).

La degradación de los nucleótidos pirimidínicos se inicia con el catabolismo de los nucleótidos monofosfatos. La UMP y la CMP se degradan a uridina y citidina por la enzima pirimidina-5′-nucleotidasa. Posteriormente, estas bases pirimidínicas se degradan en cuatro reacciones consecutivas e irreversibles en el hombre. La segunda reacción, en la que el uracilo y la timina se convierten en sus dihidroderivados, es catalizada por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Mediante dihidropirimidinasa (DHP), la dihidrotimina y el dihidrouracilo se catabolizan respectivamente a ácido β-ureidoisobutírico y ácido β-ureidopropiónico, que finalmente se convierten en β-aminoisobutírico y β-alanina mediante la acción de ureidopropionasa. La citidina se desamina a uridina por la acción de la citidina desaminasa y prosigue su degradación por la vía del uracilo.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENZIMOPATÍAS DEL METABOLISMO DE LAS PIRIMIDINAS

Actualmente se conocen nueve defectos enzimáticos del metabolismo de las pirimidinas. Sólo uno de ellos, el déficit de UMP-sintetasa, afecta a la vía de la síntesis *de novo,* para dar lugar a la aciduria orótica, y es el más frecuente. Los restantes defectos enzimáticos son de la vía de degradación.

Aciduria orótica hereditaria

La enzima deficitaria, UMP sintetasa, es una proteína bifuncional con dos sitios catalíticos, es decir, dos actividades enzimáticas: orotato fosforribosiltransferasa (OPRT) y orotidina-5′-monofosfato descarboxilasa (ODC), que catalizan los últimos dos pasos de la síntesis de UMP. El gen que codifica la enzima UMP sintetasa se ha localizado en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el cromosoma 3q13, y la transmisión genética es autosómica recesiva. El cuadro clínico característico presenta retraso de crecimiento y desarrollo psicomotor, anemia macrocítica (megaloblástica) hipocroma y cristaluria, que puede determinar hematuria y obstrucción urinaria. El diagnóstico puede realizarse con la detección de cantidades muy aumentadas de ácido orótico en orina y con la determinación de las actividades enzimáticas OPRT y ODC en eritrocitos, leucocitos o fibroblastos. La administración de uridina (50-200 mg/kg de peso y día) hace posible la regresión de los síntomas de forma espectacular. La uridina, mediante la uridina cinasa, aumenta la síntesis de UMP y demás nucleótidos pirimidínicos (por reutilización de nucleótidos pirimidínicos). Recientemente se ha demostrado mucha mejor biodisponibilidad para el tratamiento oral con triacetiluridina.

Sobreactividad 5′-nucleotidasa

Esta alteración enzimática puede conducir también a un déficit de nucleótidos pirimidínicos y determina macrocitosis, disminución de la excreción de ácido úrico y un cuadro clínico con predominio neurológico y cambios importantes del comportamiento. El tratamiento con uridina puede mejorar el cuadro neurológico.

Otros defectos enzimáticos del metabolismo de las pirimidinas

La deficiencia de pirimidina-5′-nucleotidasa se transmite de forma autosómica recesiva y ocasiona anemia hemolítica, posiblemente por acumulación intraeritrocitaria de UTP y CTP. La deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa determina un aumento de la excreción renal de uracilo y timina, y puede encontrarse de forma parcial o completa. El déficit parcial se descubre en pacientes con toxicidad grave tras la administración de 5-fluouracilo. El déficit completo aparece en la infancia asociado a trastornos neurológicos como retraso psicomotor, convulsiones y espectro autista. El estudio de las actividades enzimáticas puede contribuir a diferenciar el aumento de excreción urinaria de uracilo y timina que puede ocurrir también en defectos del ciclo de la urea. Se han descrito al menos unos 28 pacientes con características similares a los anteriores con dihidropirimidinuria (marcada hiperexcreción de dihidrouracilo y dihidrotimina, además de uracilo y timina) por una deficiencia de dihidropirimidinasa.

El déficit de ureidopropionasa determina la aparición de grandes cantidades de β-alanina y β-aminoisobutírico en orina. Los pacientes presentan retraso psicomotor, distonía y convulsiones. Hay que diferenciar la aciduria ureido propiónica que puede aparecer en la acidemia propiónica por inhibición de la ureidopropionasa por el exceso de ácido propiónico.

SÍNDROMES DEBIDOS A ALTERACIONES DEL DNA MITOCONDRIAL

Diversas alteraciones enzimáticas del metabolismo de purinas y pirimidinas están directa o indirectamente implicadas en la replicación o en la síntesis de precursores del DNAmit para dar lugar a síndromes de depleción mitocondrial o múltiples deleciones del DNAmit. Se incluye la deficiencia de desoxiguanosina cinasa (dGK) con clínica de afección hepatocerebral, la deficiencia de timidina cinasa 2 con expresión fundamentalmente muscular (de forma parecida a la deficiencia de ribonucleótido reductasa subunidad 2) y la deficiencia de timidina fosforilasa que determina un aumento hasta concentraciones tóxicas de timidina en fluidos corporales, lo que produce síndrome MNGIE (encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bailey CJ. Orotic aciduria and uridine monophosphate synthase: A reappraisal. J Inherit Metab Dis 2009, June 27 [Epub ahead of print].

Marie S, Heron B, Bitoun P, Timmerman T, Van den Berghe G, Vincent MF. AICA-ribosiduria: a novel, neurologically devastating inborn error of purine biosynthesis caused by mutation of ATIC. Am J Hum Genet 2004; 74: 1276-1281.

Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, Hammans S, Steiner I, Hahn CD et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. Ann Neurol 2000; 47: 792-800.

Nyhan WL. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. Mol Genet Metab 2005; 86: 25-33.

Puig JG, Torres RJ, Mateos FA, Ramos TH, Arcas JM, Buño AS et al. The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. Clinical experience based on 22 patients from 18 Spanish families. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 102-112.

Porfirias

R. Enríquez de Salamanca Lorente

CAPÍTULO 4

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

BIOSÍNTESIS DEL HEM

El objetivo de la porfirinosíntesis reside en la formación del producto final, el hem, grupo prostético de diversas hemoproteínas que se reflejan en la tabla 4-1. Aunque la biosíntesis del hem se realiza en todas las células nucleadas del organismo, la médula ósea y el hígado son los lugares en los que la porfirinosíntesis es especialmente activa, predominantemente para la formación de hemoglobina y la superfamilia del citocromo microsómico P_{450}.

En los hepatocitos, la aminolevulínico sintetasa (ALA-sintetasa) se comporta como enzima limitante de la biosíntesis del hem. A su vez, este producto final regula la síntesis (más que la actividad) de la enzima; no sólo inhibe su transcripción y traducción, sino que probablemente bloquea también su tránsito desde su origen citosólico hasta su destino mitocondrial. La existencia de tasas adecuadas de los varios *pools* o depósitos (mitocondrial, microsómico y, sobre todo, citosólico) de hem libre regulador mantiene reprimida la síntesis de ALA-sintetasa, mientras que dicho freno cede en respuesta al vaciamiento del hem libre regulador. Muy diversos xenobióticos (p. ej., fármacos, tóxicos) resultan inductores de la ALA-sintetasa, porque disminuyen las reservas de hem libre al interferir en su ruta biosintética o al consumir o degradar en exceso el hem o las hemoproteínas fabricadas. En otras circunstancias, como el ayuno, la expresión de la ALA-sintetasa hepática está regulada por el coactivador transcripcional receptor α activado de proliferación de peroxisoma (PGC-1-α).

En las células eritroides, la regulación de la biosíntesis del hem muestra ciertas particularidades. Las enzimas de esta vía metabólica están expresadas en función del grado de diferenciación celular. La ALA-sintetasa medular es inducida por estímulos (hipoxia) que no influyen sobre la enzima hepática y, en cambio, es refractaria a los inductores usuales de esta última. Tales hechos traducen la existencia de una isoenzima ubicua o universal (cuyo gen se localiza en el cromosoma 3p21.1) y de otra eritroide codificada por un gen distinto y

Tabla 4-1 Hemoproteínas

Hemoglobina	Triptófano dioxigenasa
Mioglobina	Óxido nítrico sintetasa
Catalasa	Guanilato ciclasa
Peroxidasa	Citocromos microsómicos
Ciclooxigenasa	Citocromos P450 mitocondriales

el cromosoma 3q13, y la transmisión genética es autosómica recesiva. El cuadro clínico característico presenta retraso de crecimiento y desarrollo psicomotor, anemia macrocítica (megaloblástica) hipocroma y cristaluria, que puede determinar hematuria y obstrucción urinaria. El diagnóstico puede realizarse con la detección de cantidades muy aumentadas de ácido orótico en orina y con la determinación de las actividades enzimáticas OPRT y ODC en eritrocitos, leucocitos o fibroblastos. La administración de uridina (50-200 mg/kg de peso y día) hace posible la regresión de los síntomas de forma espectacular. La uridina, mediante la uridina cinasa, aumenta la síntesis de UMP y demás nucleótidos pirimidínicos (por reutilización de nucleótidos pirimidínicos). Recientemente se ha demostrado mucha mejor biodisponibilidad para el tratamiento oral con triacetiluridina.

Sobreactividad 5′-nucleotidasa

Esta alteración enzimática puede conducir también a un déficit de nucleótidos pirimidínicos y determina macrocitosis, disminución de la excreción de ácido úrico y un cuadro clínico con predominio neurológico y cambios importantes del comportamiento. El tratamiento con uridina puede mejorar el cuadro neurológico.

Otros defectos enzimáticos del metabolismo de las pirimidinas

La deficiencia de pirimidina-5′-nucleotidasa se transmite de forma autosómica recesiva y ocasiona anemia hemolítica, posiblemente por acumulación intraeritrocitaria de UTP y CTP. La deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa determina un aumento de la excreción renal de uracilo y timina, y puede encontrarse de forma parcial o completa. El déficit parcial se descubre en pacientes con toxicidad grave tras la administración de 5-fluouracilo. El déficit completo aparece en la infancia asociado a trastornos neurológicos como retraso psicomotor, convulsiones y espectro autista. El estudio de las actividades enzimáticas puede contribuir a diferenciar el aumento de excreción urinaria de uracilo y timina que puede ocurrir también en defectos del ciclo de la urea. Se han descrito al menos unos 28 pacientes con características similares a los anteriores con dihidropirimidinuria (marcada hiperexcreción de dihidrouracilo y dihidrotimina, además de uracilo y timina) por una deficiencia de dihidropirimidinasa.

El déficit de ureidopropionasa determina la aparición de grandes cantidades de β-alanina y β-aminoisobutírico en orina. Los pacientes presentan retraso psicomotor, distonía y convulsiones. Hay que diferenciar la aciduria ureido propiónica que puede aparecer en la acidemia propiónica por inhibición de la ureidopropionasa por el exceso de ácido propiónico.

SÍNDROMES DEBIDOS A ALTERACIONES DEL DNA MITOCONDRIAL

Diversas alteraciones enzimáticas del metabolismo de purinas y pirimidinas están directa o indirectamente implicadas en la replicación o en la síntesis de precursores del DNAmit para dar lugar a síndromes de depleción mitocondrial o múltiples deleciones del DNAmit. Se incluye la deficiencia de desoxiguanosina cinasa (dGK) con clínica de afección hepatocerebral, la deficiencia de timidina cinasa 2 con expresión fundamentalmente muscular (de forma parecida a la deficiencia de ribonucleótido reductasa subunidad 2) y la deficiencia de timidina fosforilasa que determina un aumento hasta concentraciones tóxicas de timidina en fluidos corporales, lo que produce síndrome MNGIE (encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bailey CJ. Orotic aciduria and uridine monophosphate synthase: A reappraisal. J Inherit Metab Dis 2009, June 27 [Epub ahead of print].

Marie S, Heron B, Bitoun P, Timmerman T, Van den Berghe G, Vincent MF. AICA-ribosiduria: a novel, neurologically devastating inborn error of purine biosynthesis caused by mutation of ATIC. Am J Hum Genet 2004; 74: 1276-1281.

Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, Hammans S, Steiner I, Hahn CD et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. Ann Neurol 2000; 47: 792-800.

Nyhan WL. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. Mol Genet Metab 2005; 86: 25-33.

Puig JG, Torres RJ, Mateos FA, Ramos TH, Arcas JM, Buño AS et al. The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. Clinical experience based on 22 patients from 18 Spanish families. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 102-112.

Porfirias

R. Enríquez de Salamanca Lorente

CAPÍTULO 4

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

BIOSÍNTESIS DEL HEM

El objetivo de la porfirinosíntesis reside en la formación del producto final, el hem, grupo prostético de diversas hemoproteínas que se reflejan en la tabla 4-1. Aunque la biosíntesis del hem se realiza en todas las células nucleadas del organismo, la médula ósea y el hígado son los lugares en los que la porfirinosíntesis es especialmente activa, predominantemente para la formación de hemoglobina y la superfamilia del citocromo microsómico P_{450}.

En los hepatocitos, la aminolevulínico sintetasa (ALA-sintetasa) se comporta como enzima limitante de la biosíntesis del hem. A su vez, este producto final regula la síntesis (más que la actividad) de la enzima; no sólo inhibe su transcripción y traducción, sino que probablemente bloquea también su tránsito desde su origen citosólico hasta su destino mitocondrial. La existencia de tasas adecuadas de los varios *pools* o depósitos (mitocondrial, microsómico y, sobre todo, citosólico) de hem libre regulador mantiene reprimida la síntesis de ALA-sintetasa, mientras que dicho freno cede en respuesta al vaciamiento del hem libre regulador. Muy diversos xenobióticos (p. ej., fármacos, tóxicos) resultan inductores de la ALA-sintetasa, porque disminuyen las reservas de hem libre al interferir en su ruta biosintética o al consumir o degradar en exceso el hem o las hemoproteínas fabricadas. En otras circunstancias, como el ayuno, la expresión de la ALA-sintetasa hepática está regulada por el coactivador transcripcional receptor α activado de proliferación de peroxisoma (PGC-1-α).

En las células eritroides, la regulación de la biosíntesis del hem muestra ciertas particularidades. Las enzimas de esta vía metabólica están expresadas en función del grado de diferenciación celular. La ALA-sintetasa medular es inducida por estímulos (hipoxia) que no influyen sobre la enzima hepática y, en cambio, es refractaria a los inductores usuales de esta última. Tales hechos traducen la existencia de una isoenzima ubicua o universal (cuyo gen se localiza en el cromosoma 3p21.1) y de otra eritroide codificada por un gen distinto y

Tabla 4-1 Hemoproteínas

Hemoglobina	Triptófano dioxigenasa
Mioglobina	Óxido nítrico sintetasa
Catalasa	Guanilato ciclasa
Peroxidasa	Citocromos microsómicos
Ciclooxigenasa	Citocromos P450 mitocondriales

adicional localizado en el cromosoma X (Xp11.21), cada uno dirigido por un promotor específico. El hem no ejerce en el tejido eritroide un control tan estrecho sobre la ALA-sintetasa y regula también su propia síntesis al modular la capacidad de liberación del hierro por la transferrina.

FISIOPATOLOGÍA DE LA EXCRECIÓN DE PORFIRINAS

La vía biosintética del hem es no sólo muy activa, sino también altamente eficiente. Sólo se «pierden» cada día por excretas escasos miligramos de los precursores, ácido δ-aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG), y algunos centenares de microgramos de porfirinas. La concentración de porfirinas no supera 1 mg/g de tejido hepático fresco, 1 mg/dL de plasma o 100 mg/dL de hematíes a base, en esta última localización, de protoporfirina en su mayor parte ligada al cinc.

Los denominados «precursores de las porfirinas», ALA y PBG, son sencillas moléculas excretadas exclusivamente por orina. Sólo las porfirinas plasmáticas libres (no unidas a albúmina o hemopexina) e hidrosolubles pueden atravesar el filtro renal o las membranas dializadoras. Las porfirinas (y sus porfirinógenos) se eliminan por vía urinaria y biliofecal en razón de su hidrosolubilidad, que depende en forma directa del número de grupos carboxílicos que poseen. Así, la uroporfirina octocarboxílica es altamente hidrosoluble y se excreta casi con exclusividad por la orina, mientras que la hidrófoba protoporfirina dicarboxílica lo hace sólo por vía biliofecal. La coproporfirina tetracarboxílica (y su porfirinógeno) se elimina a través de ambas vías con predominio de la segunda; de esta dualidad excretora se derivan interesantes repercusiones fisiopatológicas, ya que los trastornos de los sistemas biliar y renal ejercen una lógica influencia sobre la eliminación de dicha porfirina. En situaciones colestásicas, congénitas o adquiridas se dificulta la excreción biliar de coproporfirina, por lo que esta deriva hacia la vía urinaria. En condiciones normales, el 70%-75% de la coproporfirina urinaria y hepática pertenece al isómero III. En cambio, en la bilis la relación de isómeros III/I de coproporfirina es de 1:2,5, lo que traduce la excreción preferente del isómero III por vía renal y la del isómero I por vía biliar.

En las hiperbilirrubinemias conjugadas hereditarias (síndromes de Rotor y de Dubin-Johnson), la excreción fecal de coproporfirina está disminuida, mientras que la urinaria se incrementa o permanece normal, pero en todos los casos con predominio del isómero I, que alcanza el 65%-80% del total.

Más recientes, escasos y difíciles de interpretar son los estudios realizados hasta la fecha sobre la biosíntesis del hem en la insuficiencia renal. La acusada hipoactividad de la ALA-deshidrasa eritrocitaria, especialmente evidente en los pacientes hemodializados, es consecuencia de la existencia en plasma de un péptido inhibidor.

CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Las porfirias son errores congénitos del metabolismo de las porfirinas de naturaleza enzimopática. Cada una de las siete variedades de porfiria (fig. 4-1) es consecuencia de la hipoactividad de una de las enzimas que participan en la biosíntesis del hem, con excepción de la enzima primera y limitante, cuya síntesis y actividad se incrementa en todos los casos de forma compensatoria. Las mutaciones del gen de la ALA-sintetasa eritroide no originan porfiria, sino ciertas formas de anemia sideroblástica hereditaria.

Dado que la porfirinosíntesis es especialmente activa en los tejidos eritroide y hepático y que sus respectivos mecanismos de control son algo diferentes, resulta lógica y comprensible la clásica subdivisión de las porfirias en *eritropoyéticas* y *hepáticas,* que pretende destacar la localización predominante, pero no exclusiva, de la expresividad del

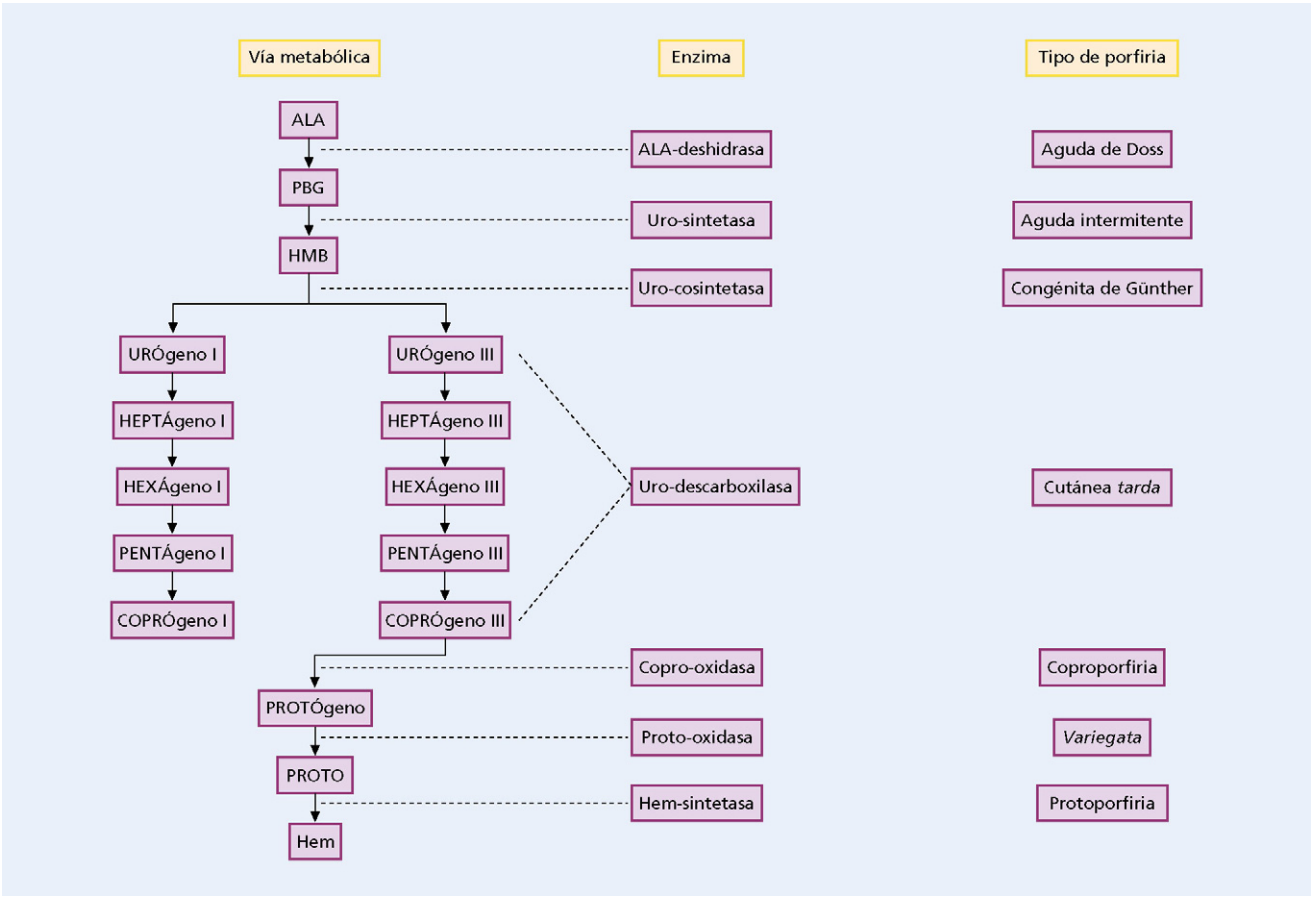


Figura 4-1 Biosíntesis del hem y variedades de porfiria.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 4-2 Clasificación de las porfirias

TIPOS DE PORFIRIAS	SEGÚN ORIGEN	SEGÚN SINTOMATOLOGÍA
Congénita de Günther	Eritropoyética	Cutánea
Protoporfiria	Eritropoyética	Cutánea
Cutánea *tarda*	Hepática	Cutánea
Variegata	Hepática	Mixta
Coproporfiria	Hepática	Mixta
Aguda de Doss	Hepática	Aguda
Aguda intermitente	Hepática	Aguda

defecto metabólico. Según su posible expresividad clínica, las porfirias se clasifican en cutáneas, agudas y mixtas (tabla 4-2).

Cinco variedades de porfiria pueden manifestarse clínicamente en forma de cuadros dérmicos originados por la acción fotosensibilizante de las porfirinas acumuladas. La estructura de dobles enlaces conjugados que poseen las porfirinas las capacita para absorber energía lumínica de longitud de onda cercana a los 400 nm, de forma que las moléculas porfirínicas quedan en estado de excitación.

La patogenia de la hiperpigmentación y de la hipertricosis, habituales en algunas porfirias, aún no se ha aclarado.

Algunos pacientes afectos de porfirias agudas y mixtas sufren los denominados «ataques agudos» o crisis porfíricas, a las que se podría designar, de forma simplista pero didáctica, como abdominopsiconeurológicas. Estas crisis incluyen una constelación de signos y síntomas que inducen a frecuentes errores diagnósticos y yatrógenos y que hoy en día se atribuyen a disfunción global del sistema nervioso, como se resume a continuación.

Disfunción del SNA. Dolor abdominal (síntoma inicial y principal), dilatación de asas intestinales, náuseas, vómitos, estreñimiento, taquicardia, hipertensión arterial, hipotensión postural.

Disfunción del SNC. Ansiedad, síntomas psíquicos sumamente variados, confusión mental, alucinaciones, convulsiones, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Disfunción del SNP. Parestesias, dolores en extremidades y espalda, abolición de reflejos tendinosos, paresia y parálisis de músculos de extremidades e incluso respiratorios.

En toda crisis porfírica se detecta una excreción urinaria notablemente elevada de los precursores porfirínicos, ALA y PBG; también se hallan incrementadas las concentraciones urinarias de ALA en el saturnismo y en la tirosinemia hereditaria, enfermedades ambas que muestran síntomas muy semejantes a los de las crisis porfíricas.

Los efectos neurotóxicos del ALA se atribuyen a la generación de radicales libres de oxígeno que lesionan las células de Schwann mielinizantes y/o reducen la bomba de Na^+/K^+ que afecta a la despolarización de la membrana del axón. Otra hipótesis compatible con la anterior incide en el déficit del hem, resultante de la hipoactividad de PBGD, que priva de grupo prostético a la óxido nítrico sintetasa neuronal. Como consecuencia, se reduce la concentración de óxido nítrico, importante vasorrelajante y modulador de la neurotransmisión.

PORFIRIA CONGÉNITA DE GÜNTHER

CONCEPTO

Esta variedad de porfiria debería designarse con la denominación más apropiada de *uroporfiria eritropoyética* para reflejar tanto la uroporfirinuria masiva como la localización predominante en la expresividad del trastorno. Aunque fue la primera de las porfirias reconocida y publicada (1874), se estima que sólo se han detectado hasta la actualidad unos 100-200 casos pertenecientes a muy diversos grupos raciales. En España existen al menos 15 casos, pero en su mayoría no han sido publicados.

PATOGENIA

La enzimopatía básica causante de esta enfermedad es una hipoactividad de la uroporfirinógeno-cosintetasa, defecto objetivable en hematíes, cultivo de fibroblastos y quizá en células del líquido amniótico. La enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva. Los homocigotos (o doble heterocigotos) muestran actividades enzimáticas residuales muy variables, mientras que los heterocigotos son asintomáticos. Ya se han descrito más de 36 mutaciones distintas. Parece existir cierta correlación genotípica-fenotípica, aunque la mayor estimulación de la eritropoyesis y una inadecuada protección a la luz solar exacerban la sintomatología clínica.

CUADRO CLÍNICO

La primera manifestación de la enfermedad puede ser el observar que el niño tiñe los pañales con orina rojiza o se muestra particularmente inquieto ante la exposición a la luz solar. Su piel expuesta está eritematosa, a veces edematosa, e hipersensible, pero no sufre la posterior descamación que caracteriza a las quemaduras solares comunes. Los repetidos episodios agudos de fotosensibilización adoptan luego un carácter erosivoampollar, con hiperfragilidad cutánea y formación de heridas tórpidas y cicatrices mutilantes que afectan sobre todo las zonas más distales expuestas al sol. La hiperpigmentación melánica y la hipertricosis facial son a veces tan acusadas que el aspecto del paciente constituye un pretexto para invocar un paralelismo absurdo y sensacionalista con la leyenda del «hombre lobo».

Los dientes suelen mostrar una coloración marrón (eritrodoncia) a simple vista o rosa rojiza bajo luz ultravioleta, por la acumulación de uroporfirina en la dentina.

La frecuente anemia hemolítica asociada, de patogenia oscura e intensidad variable, presenta un curso intermitente e imprevisible y condiciona la, también común, esplenomegalia.

DIAGNÓSTICO

La comprobación de la hipoactividad de la uroporfirinógeno-cosintetasa eritrocitaria no suele ser necesaria para establecer el diagnóstico, pero permite detectar a los portadores del gen porfírico. Más del 80% de la coproporfirina y la uroporfirina acumuladas o excretadas pertenece a la serie isomérica I. La orina tiene un aspecto vinoso por la presencia de gran cantidad de uroporfirina y, en menor cuantía, coproporfirina, que se halla notablemente incrementada en las heces.

TRATAMIENTO

Se deberá evitar en lo posible la exposición a la luz solar, medida obvia en todas las porfirias cutáneas. La mayoría de las pomadas protectoras comerciales tiene escasa utilidad, ya que sólo absorben radiaciones de longitud de onda del espectro ultravioleta B, entre 290 y 320 nm (espectro de quemadura solar).

En ocasiones, la anemia hemolítica y el hiperesplenismo plantean la indicación de esplenectomía. La eritropoyesis incrementada puede ser frenada mediante transfusiones reiteradas, pero entrañan un riesgo evidente. También se han de valorar los posibles efectos secundarios de la administración oral prolongada de colestiramina (4 g cada 6 h) o, mejor aún, de carbón activado (60 g cada 8 h), adsorbentes ambos de las porfirinas intestinales.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ha demostrado ser el único tratamiento curativo en 11 de los 13 pacientes con sintomatología grave trasplantados hasta la fecha. El autotrasplante de progenitores corregidos mediante terapia génica podría utilizarse en el futuro, facilitado por la clara ventaja de supervivencia de las células de la línea eritroide corregidas frente a la propensión a la hemólisis de las deficientes.

PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

CONCEPTO

Es una variedad especialmente frecuente en Gran Bretaña y en Holanda, mientras que en otros países, como España o Italia, los pacientes diagnosticados no llegan al medio centenar.

PATOGENIA

En células eritroides de médula ósea, hepatocitos y cultivos de linfocitos o fibroblastos de estos pacientes se comprueba una notable

hipoactividad (inferior al 50% del valor normal) de la ferroquelatasa o hem-sintetasa. El defecto enzimático y la presencia de hematíes fluorescentes aislados (hallazgo no siempre asociado a un incremento de la tasa de protoporfirina globular) se transmiten con carácter autosómico dominante pero, en algunas familias, la enfermedad parece heredarse como un trastorno autosómico recesivo. Cada una de las 126 mutaciones identificadas incide sobre una sola familia. Se ha sugerido que las deleciones exónicas predisponen al desarrollo de hepatopatía.

CUADRO CLÍNICO

Aunque el diagnóstico de esta enfermedad suele realizarse tardíamente, la sintomatología se inicia en general durante la primera década de la vida. En zonas expuestas a la luz solar o cubiertas con ropas translúcidas, el paciente nota una sensación urente aguda, con posterior desarrollo de eritema, edema e incluso petequias. Rara vez aparecen ampollas y vesículas.

Los reiterados episodios de fotosensibilidad ocasionan trastornos ungueales, hiperqueratosis y engrosamiento de la piel, sobre todo de las zonas malares, la nariz y el dorso de las manos. Alrededor de la boca pueden observarse escaras y, sobre todo, pliegues lineales.

La protoporfiria eritropoyética no debe considerarse una enfermedad puramente dermatológica y siempre benigna, ya que algunas complicaciones hepatobiliares pueden ensombrecer su pronóstico. La eliminación biliar incrementada de bilirrubina y de protoporfirina favorece la formación de cálculos de bilirrubinato cálcico que contienen concentraciones muy elevadas de dicha porfirina. El tejido hepático de algunos pacientes puede revelar «porfirinostasis» intrahepática, es decir, agregados de protoporfirina que en el microscopio de luz polarizada adoptan imágenes en cruz de Malta y que en la microscopía electrónica consisten en agujas citoplasmáticas. Estos pacientes no suelen evidenciar alteraciones bioquímicas del funcionalismo hepático, aunque desde una fase muy temprana pueden presentar alteraciones ultraestructurales en hepatocitos y canalículos biliares. Se tiene conocimiento de que al menos 30 pacientes afectos de protoporfiria eritropoyética han desarrollado una cirrosis hepática portal. Esta, al asociarse a colestasis, suele evolucionar hacia insuficiencia funcional rápidamente progresiva y fatal.

DIAGNÓSTICO

Se comprueba la acumulación de protoporfirina en hematíes, plasma y, de forma más irregular, en heces; los valores plasmáticos se correlacionan más estrechamente con los fecales que con los eritrocitarios. La excreción urinaria de porfirinas y sus precursores es normal.

El barrido fluorimétrico de 1 mL de plasma diluido en 3 mL de tampón fosfato salino (PBS) con una longitud de onda de excitación de 405 nm (o, mejor aún, 411 nm) evidencia un claro pico máximo de emisión próximo a 635 nm, lo que refleja la presencia de protoporfirina y, por tanto, establece el diagnóstico de protoporfiria eritropoyética.

TRATAMIENTO

Son aplicables las medidas de fotoprotección antes indicadas. Los betacarotenos se han empleado profusamente, aunque su eficacia es dudosa. La presunta circulación enterohepática de porfirinas podría dificultarse mediante la ingesta oral de adsorbentes. La utilización de ácidos biliares es una atractiva (pero teórica) terapéutica orientada a impedir la excesiva acumulación hepática de protoporfirina y, por consiguiente, el desarrollo de complicaciones hepáticas.

Más de 40 pacientes afectos de una hepatopatía muy grave se han visto ya beneficiados con el trasplante hepático, con una supervivencia del 77% en el primer año y del 66% a 5 y 10 años. Sin embargo, la recurrencia de la hepatopatía en el hígado trasplantado es del 69% por lo que el trasplante de progenitores hematopoyéticos, responsable primario de la sobreproducción de protoporfirina, puede ser un tratamiento complementario y preventivo.

El único paciente con protoporfiria eritropoyética trasplantado con progenitores hematopoyéticos como tratamiento de su leucemia mieloide aguda experimentó una remisión de la protoporfiria con un marcado descenso en la concentración de protoporfirina. La terapia génica de médula ósea en la PPE podría ser una alternativa para los pacientes con riesgo de sufrir insuficiencia hepática, aunque de momento no se dispone de ningún marcador biológico fiable para predecir qué pacientes desarrollarán hepatopatía.

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

CONCEPTO

Bajo el término «porfirias hepáticas agudas» se agrupan todas las variedades de porfiria que pueden expresarse clínicamente en forma de las citadas crisis abdominopsiconeurológicas, es decir, las porfirias exclusivamente agudas (intermitente y de Doss) y las mixtas (*variegata* y coproporfiria hereditaria).

La prevalencia de la enfermedad es muy difícil de valorar (entre 1 y 8:100 000 habitantes), ya que la mayoría de los portadores del gen porfírico es asintomática. Tal prevalencia es especialmente elevada en Suecia y Finlandia. Un reciente estudio realizado en Francia sobre 3350 donantes de sangre permitió confirmar dos casos, por lo que la prevalencia del gen podría ser incluso inferior a 1:2000. En España se ha publicado menos de un centenar de casos. En un estudio realizado entre la población psiquiátrica de EE. UU. se observó un muy alto porcentaje de pacientes (210/100 000) con excreción incrementada de precursores en orina.

PATOGENIA

Alrededor del 85% de los pacientes muestra una hipoactividad generalizada (objetivable en hematíes, linfocitos, fibroblastos, hígado, células amnióticas) de la uroporfirinógeno I-sintetasa (PBG-desaminasa), coincidente con una reducción, también del 50%, de la concentración de la proteína enzimática. El defecto se transmite de forma autosómica dominante.

Algunos pacientes afectos de porfiria aguda intermitente demostrada presentan una actividad y una concentración de uroporfirinógeno I-sintetasa eritrocitaria normales. Tal variante es consecuencia de una mutación en el primer exón del gen y, debido a esta localización, sólo se afecta la expresión de la enzima en tejidos no eritroides. Existen dos isoenzimas (eritroide y no eritroide) de la uro-sintetasa, codificadas por dos especies distintas de mRNA transcritas por sendos promotores a partir de un único gen. El primer promotor es activo en tejidos no eritroides, mientras que el segundo, ubicado en distinta posición, sólo es activo en células eritroides. La gran heterogeneidad de esta porfiria ha quedado confirmada por la identificación (en junio de 2011) de 342 mutaciones, si bien un gran porcentaje de ellas (40%) se encuentra en los exones 10 y 12 o cerca de ellos. Muchas de las mutaciones se detectan en familias aisladas, pero en países como Suecia u Holanda la mitad o un tercio, respectivamente, de las familias afectas comparten una misma mutación.

La existencia de hipoactividad de la uroporfirinógeno I-sintetasa no es causa suficiente para el desarrollo de las crisis o ataques agudos porfíricos; es necesaria la actuación, reconocible o no, de diversos factores desencadenantes. Entre ellos destacan fármacos muy diversos, cuya acción porfirinogenética se ha demostrado por la experiencia clínica o por su capacidad de modificar el metabolismo de las porfirinas o del hem en experimentación animal o en cultivos celulares. En la tabla 4-3 se indican los fármacos considerados indudablemente inseguros para los individuos portadores de alguno de los genes responsables de las porfirias hepáticas agudas; estos fármacos se han asociado reiteradamente en clínica humana al desencadenamiento de crisis porfíricas.

En las páginas web indicadas se puede encontrar información más detallada sobre los medicamentos considerados inseguros o seguros en las porfirias agudas.

CUADRO CLÍNICO

De forma excepcional, las crisis porfíricas se inician antes de la pubertad y rara vez después de los 50 años. Son más frecuentes en las mujeres. El comienzo y el final de la gestación y el período premenstrual

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 4-3 Fármacos más frecuentemente relacionados con el desencadenamiento de crisis en las porfirias agudas

α-metildopa	Meprobamato
Barbitúricos	Pentazocina
Carbamazepina	Primidona
Carisoprodol	Pirazolonas
Ergotaminas	Piracinamida
Hidantoínas	Progestágenos
Griseofulvina	Succinimidas
Glutetimida	Sulfonamidas
Metiprilona	

Para obtener más información en: www.porphyria-europe.com; www.uct.ac.za/depts/liver/index%20porphyria.htm; www.porphyries.com.fr; www.uwcm.ac.uk/study/medicine/medical_biochem/porphyria.htm; www.drugs-porphyria.com; www.uq.edu.au/porphyria/PORGUIDE3.htm; http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php.

son momentos especialmente delicados. Aunque se han citado experiencias contrarias, el uso de anticonceptivos orales se reseña a menudo como desencadenante de manifestaciones clínicas. Tales datos contribuyen a destacar el importante papel que desempeñan las hormonas sexuales.

La frecuencia y la intensidad sintomática de las crisis porfíricas son sumamente variables. Algunos pacientes sólo padecen un episodio agudo, mientras que otros sufren ataques muy reiterados que oscilan desde ligeras molestias abdominales hasta crisis de evolución mortal. Tal variabilidad clínica depende no sólo de la actuación de factores precipitantes, sino también, probablemente, del tipo de mutación genética responsable de la porfiria. Sin embargo, en esta variedad de porfiria no se han podido establecer correlaciones fenotípicas-genotípicas que permitan identificar a los pacientes de mayor riesgo.

Las crisis suelen iniciarse con un cuadro de dolor abdominal, continuo o cólico, irradiado a veces a la espalda, con dolor a la palpación, pero sin verdaderos signos de irritación peritoneal, timpanismo por dilatación de asas intestinales, náuseas, vómitos y estreñimiento. Entre los múltiples diagnósticos diferenciales que se plantean debe citarse la apendicitis aguda, por ser uno de los errores que lamentablemente han conducido a muchos pacientes a la sala de operaciones.

Alrededor del 75% de los pacientes presenta simultánea o, sobre todo, posteriormente, manifestaciones neurológicas tipo neuropatía periférica con predominio motor y electromiográficamente axonal. El enfermo refiere parestesias, calambres y dolores musculares en extremidades y cintura, lugares en los que se inicia una debilidad progresiva y simétrica; la parálisis puede llegar a afectar a la musculatura respiratoria y obligar al empleo de ventilación asistida, evolución que está precedida de disfonía previa. La arreflexia aquílea es un signo de inicio temprano y recuperación tardía. En la crisis plenamente establecida cabe temer la aparición de convulsiones (20%). En el 70% de los casos existe taquicardia sinusal e hipertensión arterial, transitoria en general, pero que puede ser permanente y originar, junto con la posible nefropatía por analgésicos, el desarrollo tardío de insuficiencia renal crónica. La incidencia de manifestaciones psíquicas es, asimismo, elevada (50%-70%), lo que contribuye especialmente a los errores diagnósticos y yatrógenos. Los cambios de carácter, la irritabilidad y el insomnio son frecuentes en los pródromos de las crisis; posteriormente, el paciente presenta cuadros variopintos de depresión, psicosis, confusión y alucinaciones. La ansiedad constituye el síntoma psíquico cardinal.

Con toda propiedad, la porfiria aguda merecería también los adjetivos de «pequeña o gran simuladora». El cuadro clínico es tan polimorfo, como amplio es el abanico del diagnóstico diferencial. El dolor abdominal es el síntoma principal (presente en más del 90% de los casos); su presentación no explicable por otra causa debe inducir a la sospecha de crisis porfírica si se asocia a dolor y debilidad en la musculatura de las extremidades o la espalda, taquicardia e hipertensión, alteraciones psíquicas y emisión de orinas oscuras.

Durante la crisis se excretan por orina grandes cantidades de los precursores porfirínicos, ALA y PBG, y de uroporfirina. Es característico que la orina se oscurezca cuando, ligeramente acidificada, se la expone a la luz solar durante unas horas, hecho que se debe a la formación no enzimática de compuestos polipirrólicos a partir del monopirrol PBG.

DIAGNÓSTICO

La presencia de cantidades patológicas de PBG en orina es patognomónica de porfiria hepática aguda. Puede demostrarse fácil y rápidamente mediante la sencilla prueba cualitativa de Hoesch: a 1 mL de una solución de reactivo de Ehrlich (2 g de *p*-dimetilaminobenzaldehído en 100 mL de HCl 6 M) se le añaden una o dos gotas de orina recién emitida; si existe una elevada concentración de PBG, aparece inmediatamente una coloración rosada tras una agitación suave. Dicha solución reactiva es estable en la nevera durante meses, por lo que su empleo debería ser sistemático en todos los servicios de urgencias.

Durante las crisis porfíricas se incrementan las cifras séricas de urea y descienden las de potasio y sodio. La hiponatremia puede ser secundaria tanto a los vómitos como a dilución por secreción inadecuada de hormona antidiurética. Es usual observar una ligera leucocitosis, así como un incremento de las transaminasas y de la bilirrubina no conjugada. Se ha descrito también un aumento de las concentraciones séricas de colesterol, fosfolípidos, tiroxina y triyodotironina. Pueden producirse episodios de hiperglucemia o hipoglucemia.

En la bibliografía apenas se hace mención a la frecuente anemia (probablemente multifactorial) que suele apreciarse en las crisis. La comprobación de hipoactividad eritrocitaria de la uroporfirinógeno I-sintetasa (PBG-desaminasa) reviste particular importancia en la detección de los portadores del gen porfírico, la mayoría de los cuales excreta cantidades normales de ALA y PBG. Los análisis del DNA han demostrado ser superiores a los estudios enzimáticos; una vez conocida la mutación del probando, la detección de los portadores asintomáticos es sencilla y rápida.

Superada la crisis porfírica, la excreción urinaria de precursores tiende a descender, pero puede ser muy elevada y oscilante a pesar de la completa normalización de la situación clínica del paciente.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En las porfirias hepáticas agudas reviste gran importancia la profilaxis del desencadenamiento de las crisis porfíricas. Los fármacos deben usarse bajo estricto control, a la vez que se evitan en la medida de lo posible las asociaciones medicamentosas. El uso de alcohol y otras drogas ha de ser proscrito. Es recomendable que la paciente evite el embarazo hasta que hayan transcurrido al menos 2 años de su última crisis. Los regímenes de adelgazamiento son peligrosos; la dieta debe ser rica en hidratos de carbono. No se requieren, en general, suplementos vitamínicos ni de minerales, aunque la ferropenia ha de ser prontamente corregida; merece confirmarse la presunta utilidad de la administración de pequeñas dosis orales de ácido fólico.

Toda intervención quirúrgica entraña un riesgo que es preciso prever. Pueden emplearse atropina y morfina como premedicación, suxametonio y D-tubocurarina, como relajantes musculares, y morfina, diamorfina, petidina y fentanilo como analgésicos en el postoperatorio. Los anestésicos inhalatorios más seguros son el óxido nitroso y los ya antiguos ciclopropano y éter; el enflurano e incluso el halotano se han utilizado con asiduidad y seguridad en muchos casos a pesar de figurar como fármacos inseguros. Entre los anestésicos intravenosos destaca por su inocuidad la ketamina, mientras que son especialmente peligrosos el etomidato y, sobre todo, la tiopentona y otros barbitúricos. Son preferibles los anestésicos locales de la familia de la procaína a los derivados de la lidocaína.

Durante las crisis porfíricas, el paciente debe vigilarse de forma intensiva y continua para corregir las alteraciones del balance hidroelectrolítico, tratar oportunamente las infecciones que surjan y monitorizar su función respiratoria por la posibilidad de que requiera asistencia mecánica. Se le deben aportar 2000-2500 calorías, con un mínimo de 400 g de hidratos de carbono, a través de las vías oral, enteral o parenteral.

El dolor abdominal y muscular cede en la mayoría de los casos con analgésicos simples (ácido acetilsalicílico, paracetamol, dihidrocodeína), pero en ocasiones se deben utilizar opioides (petidina, morfina, buprenorfina) sin restricciones y suspenderlos por completo en el momento oportuno.

La promacina, la clorpromacina y la proclorpromacina son útiles para el control no sólo de las náuseas y los vómitos, sino también de las manifestaciones psíquicas, a las que se prestará el adecuado soporte

psicológico. El propranolol o el atenolol son eficaces para controlar la taquicardia y la hipertensión resultantes de la hiperactividad simpática, pero se ha de vigilar la posible aparición de hipotensión postural.

La presencia de convulsiones plantea enormes dificultades terapéuticas, ya que la mayoría de los fármacos anticonvulsionantes están *a priori* contraindicados. Si las crisis convulsivas se reiteran una vez corregidas la hipertensión y la hiponatremia, probablemente las benzodiazepinas sean menos inseguras que el valproato sódico. Los nuevos fármacos vigabatrina y gabapentina no parecen ser porfirinogénicos en estudios realizados sobre cultivos celulares, mientras que felbamato, lamotrigina o tiagabina no deben usarse. Dado que el desencadenante de las crisis porfíricas se atribuye a un vaciamiento del depósito hepático de hem libre regulador, resulta lógico el intento terapéutico de administrar hem exógeno. La hematina se ha utilizado ampliamente con éxito, si bien faltan estudios controlados que atestigüen su verdadera eficacia en una enfermedad sometida a remisiones espontáneas y rápidas. En EE. UU. se comercializa una forma liofilizada de hidróxido de hemina y en Europa se puede adquirir argininato de hemina que es estable en forma de solución: su dosis óptima es de 2-3 mg/kg de peso y día durante 4 días consecutivos, administrada mediante perfusión lenta (15-20 min) en NaCl al 0,9% a través de una vena periférica de gran calibre o, preferiblemente, central. El hem exógeno estimula su propia degradación al inducir la hem oxigenasa, enzima cuya actividad podría teóricamente inhibirse mediante la administración conjunta de cinc-mesoporfirina.

Debe prestarse especial atención a la pronta y generosa corrección transfusional de la anemia que a menudo desarrollan los pacientes porfíricos ingresados en unidades de vigilancia intensiva. La mortalidad durante las crisis porfíricas, que hasta hace unos 20 años alcanzaba el 30%, ha llegado a ser excepcional en los países «porfírico-conscientes», gracias al diagnóstico temprano, a la evitación de los factores desencadenantes y al adecuado control clínico de las crisis.

El trasplante hepático es la única terapia curativa para la porfiria aguda intermitente, aunque únicamente se han publicado nueve casos debido a la limitada disponibilidad de un hígado histocompatible, el alto coste y la morbilidad y mortalidad asociadas al trasplante. La terapia génica podría representar una solución para restablecer el déficit de PBG-desaminasa en un hígado que, por lo demás, presenta una funcionalidad normal.

PORFIRIA DE DOSS

El alemán Doss describió en 1979 dos casos de una nueva forma de porfiria con sintomatología similar a la variedad aguda intermitente y cuya anomalía reside en una notable hipoactividad eritrocitaria y medular (2% del valor normal) de la enzima ALA-deshidrasa. Sólo se conocen seis casos (en cuatro familias) de esta variedad homocigota (o doble heterocigota) de las porfirias, que se transmite de forma autosómica recesiva. En la deficiencia heterocigota de ALA-deshidrasa (actividad enzimática reducida al 50%), los individuos afectos se hallan asintomáticos, pero son especialmente sensibles a los efectos del plomo, por lo que pueden, por tanto, presentar signos y síntomas de saturnismo con plumbemias apenas elevadas.

COPROPORFIRIA HEREDITARIA

Las series más numerosas (superiores a 100 casos) de coproporfiria hereditaria han sido publicadas por autores franceses y británicos. En España sólo se han registrado tres o cuatro familias.

La actividad defectuosa de la coproporfirinógeno-oxidasa es objetivable en el tejido hepático, los linfocitos y los fibroblastos. Su transmisión es autosómica dominante. Existen dos variantes homocigotas; una de ellas se denomina *harderoporfiria,* por la presencia predominante en heces de la porfirina tricarboxílica harderoporfirina. Se han descrito ya 52 mutaciones del gen que codifica la referida enzima.

Los casos sintomáticos, excepcionales, suelen presentar con mayor frecuencia crisis porfíricas que lesiones dérmicas. Aquellas son idénticas a las de la porfiria aguda intermitente, y estas, a las de la porfiria cutánea *tarda*.

La incrementada excreción urinaria y sobre todo fecal de coproporfirina I permite sospechar el diagnóstico. La eliminación urinaria de precursores, ALA y PBG, se mantiene normal durante las fases quiescentes y se eleva de modo considerable durante las crisis. Un porcentaje notable de portadores asintomáticos evidencia un perfil excretor de porfirinas rigurosamente normal, por lo que su detección sólo es posible mediante la comprobación de la hipoactividad enzimática o por estudio del DNA.

Las crisis porfíricas deben evitarse y tratarse con las mismas medidas indicadas para la porfiria aguda intermitente. Sin embargo, no se aplicarán los tratamientos que se detallan más adelante relativos a la porfiria cutánea *tarda*; a los pacientes que presenten lesiones cutáneas se les recomendarán medidas generales para evitar la exposición solar.

PORFIRIA VARIEGATA

CONCEPTO

La designación de esta porfiria, también mixta, pretende reflejar la variación posible de sus manifestaciones clínicas. También se denomina *protocoproporfiria,* por sus rasgos de excreción fecal de porfirinas, y sobre todo *porfiria genética sudafricana,* por su importante prevalencia (3:1000 habitantes) entre la población blanca de Sudáfrica. También es bastante frecuente en Finlandia (1,3:100 000 habitantes adultos). En España se han diagnosticado alrededor de 50 casos sintomáticos.

PATOGENIA

La porfiria *variegata* se origina en una actividad defectuosa de la enzima protoporfirinógeno-oxidasa, que se transmite de forma autosómica dominante. También se ha descrito la coexistencia en un mismo paciente de dos defectos enzimáticos, lo que se ha denominado *porfiria dual;* en ocasiones recibe el nombre de la ciudad en la que se detectaron tales casos (p. ej., porfiria de Chester). No obstante, los estudios moleculares sólo han confirmado la coexistencia de dos genes de la síntesis del hem mutados en dos de los 20 casos previamente catalogados como porfirias duales. Casi todas las familias sudafricanas estudiadas exhiben una misma mutación («efecto fundador»), lo que confirma el origen de esta porfiria en Sudáfrica a partir de una huérfana holandesa que emigró a Ciudad de El Cabo en 1688 para casarse con un burgués de esa colonia. Se han descrito hasta el momento 150 mutaciones del gen que codifica la referida enzima.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes afectos de porfiria *variegata* pueden padecer crisis porfíricas idénticas a las asociadas a la porfiria aguda intermitente y a la coproporfiria hereditaria o presentar un cuadro de fotodermatosis indistinguible clínica e histológicamente del de la porfiria cutánea *tarda*. La incidencia de manifestaciones cutáneas parece ser mayor que en la coproporfiria hereditaria y, como es lógico, varía según las horas de insolación de los diversos países. Más del 70% de los pacientes sintomáticos sudafricanos presenta un síndrome dérmico en contraste con el 45% de los finlandeses.

DIAGNÓSTICO

En esta variedad mixta de porfiria la concentración urinaria de ALA y PBG también suele ser normal durante las fases quiescentes, mientras que se incrementa notablemente durante las crisis porfíricas, momento en el que la porfinuria también se eleva a expensas sobre todo de la fracción coproporfirina. Son rasgos característicos de la porfiria *variegata* el aumento notable de la excreción fecal de porfirinas, con predominio de la protoporfirina, y la presencia de porfirinas ligadas a péptidos (porfirina X). La ausencia de sangre oculta en heces permitirá comprobar el origen endógeno de dicha porfirinorrea y evitar falsos resultados positivos. El análisis cromatográfico de las porfirinas fecales no revela la presencia anormal de isocoproporfirinas.

El barrido fluorimétrico del plasma diluido en PBS muestra un pico máximo típico y específico de emisión hacia los 626-628 nm (con excitación a 405 nm) originado por la presencia de porfirinas ligadas a péptidos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La difícil determinación de la actividad de la enzima protoporfirinógeno-oxidasa en linfocitos o cultivo de fibroblastos, así como los estudios del DNA, quedan reservados para laboratorios especializados.

TRATAMIENTO

Son válidas las mismas medidas terapéuticas indicadas para la coproporfiria hereditaria.

PORFIRIA CUTÁNEA *TARDA*

CONCEPTO

Aunque es la variedad más frecuente de las porfirias, la gran heterogeneidad genética de los defectos de la uro-descarboxilasa dificulta de modo considerable la estimación de su prevalencia. Si se incluyen los casos subclínicos, detectados mediante estudios epidemiológicos, puede alcanzar cifras muy elevadas: 1:1000 en algunos países como las repúblicas de Chequia y Eslovaquia, Mongolia, Alemania y España. En Praga se han diagnosticado más de 1000 casos sintomáticos, y otros tantos en España. Casi una veintena de pacientes, cinco de ellos españoles, padecen su forma homocigota, la porfiria hepatoeritropoyética.

PATOGENIA

El defecto patogénico fundamental reside en una hipoactividad hepática de la enzima uro-descarboxilasa, lo que origina una acumulación y una excreción incrementadas de uroporfirina y de otras porfirinas policarboxílicas, responsables a su vez de los procesos de fotosensibilización. El estudio de la actividad enzimática en hematíes y la cuantificación inmunoquímica de la proteína enzimática han permitido tipificar los subtipos de porfiria cutánea *tarda* que se detallan a continuación.

CLASIFICACIÓN

Esporádica o tipo I

La actividad de la uro-descarboxilasa es normal en los hematíes, pero se encuentra inhibida de forma reversible en el tejido hepático. El término «esporádica» hace referencia a la ausencia de antecedentes familiares de enfermedad porfírica la cual, por tanto, queda limitada al paciente en cuestión. Es probable que la enfermedad se deba a una hipersensibilidad genéticamente determinada de la uro-descarboxilasa, que sería así inhibida con facilidad por factores tales como alcohol, virus de la hepatitis C, estrógenos y sobrecarga férrica. Se había sugerido que los pacientes que desarrollan esta forma «esporádica» son heterocigotos para el gen de la hemocromatosis idiopática. En porfíricos de Gran Bretaña y de Australia se ha observado una frecuencia incrementada de la mutación Cys282Tyr del gen de la hemocromatosis idiopática (HFE), pero los pacientes italianos y españoles exhiben con más frecuencia la mutación His63Asp.

Familiar o tipo II

Alrededor del 20%-40% de los pacientes con porfiria cutánea *tarda* muestra una actividad y una concentración de uro-descarboxilasa eritrocitaria disminuidas en un 50% del valor normal. Tal defecto enzimático se transmite con carácter autosómico dominante. En familias con esta variedad de porfiria, se han identificado ya 108 mutaciones del gen de la uro-descarboxilasa. Los homocigotos o heterocigotos compuestos padecen la *porfiria hepatoeritropoyética.*

Tipo III

Algunos pacientes con indudables antecedentes familiares de la enfermedad (como sucede en el tipo II) muestran actividades y concentraciones de uro-descarboxilasa eritrocitaria rigurosamente normales (al igual que el tipo I) por lo que, como es obvio, la actividad enzimática hepática se encuentra inhibida. La edad de comienzo de las manifestaciones clínicas es tan tardía como en el tipo I.

Tóxica o genuinamente adquirida

Ciertos compuestos aromáticos polihalogenados y polibrominados son capaces de inducir en el hombre previamente sano y en el animal de laboratorio una porfiria cutánea *tarda* por inhibición de la actividad de la uro-descarboxilasa hepática. La ingestión accidental prolongada de trigo que contenía el fungicida hexaclorobenceno provocó en Turquía durante los años cincuenta una «epidemia» de más de 3000 casos de porfiria tóxica cuyas consecuencias aún perduran. La tetraclorodibenzodioxina muestra una actividad porfirinogénica mucho más intensa, si bien para ello se requiere su administración crónica.

CUADRO CLÍNICO

Como es evidente, el término «tarda» hace referencia a la usualmente tardía edad de comienzo del cuadro clínico: quinta década de la vida en los varones y cuarta en las mujeres. El inicio de la clínica durante la segunda o la tercera décadas es muy sugestivo de la variedad «familiar» o tipo II, mientras que su variante homocigota (porfiria hepatoeritropoyética) suele manifestarse en los primeros años de vida.

El paciente suele acudir al médico ante el desarrollo de dermatosis ampollar y alteraciones de la función hepática.

El cuadro dérmico se manifiesta en zonas expuestas a la acción de la luz solar, sobre todo en dorso de las manos y cara. Tras la exposición solar y, sobre todo, después de traumatismos mínimos (hiperfragilidad) se desarrollan erosiones y ampollas tensas de contenido seroso, o serohemático, que, tras secarse o romperse, originan erosiones; estas se recubren de costras serohemáticas que al desprenderse dejan cicatrices hiperpigmentadas o hipopigmentadas. Alrededor de estas lesiones pueden aparecer pequeños quistes sólidos blanquecinos del tamaño de una cabeza de alfiler *(millia).* Más tarde son frecuentes las lesiones esclerodermiformes, sobre todo en las zonas preauriculares, el cuello, el escote, la frente y las manos.

Se aprecia una hiperpigmentación difusa grisácea o marrón negruzca en las zonas expuestas al sol, pero es especialmente acentuada en las regiones temporomalares, en las que también se observa hipertricosis. Esta no adopta en las mujeres un aspecto viriloide.

El examen histopatológico de la piel expuesta evidencia depósitos de inmunoglobulinas, fibrinógeno, complemento y material PAS-positivo en la unión dermoepidérmica y alrededor de los capilares dérmicos.

Esta variedad de porfiria exhibe, casi de forma invariable, una hepatopatía clínicamente poco expresiva, histológicamente muy variable y de evolución lentamente progresiva. En su patogenia parecen influir varios factores: consumo de alcohol, sobrecarga férrica, acúmulo hepático de porfirinas e infecciones por virus de la hepatitis. En los países mediterráneos ha sorprendido la elevada prevalencia (60%-80%) de infección por el virus de la hepatitis C, el cual muy probablemente contribuye también al desarrollo de hepatoma. La incidencia y la intensidad de la hepatosiderosis son bastante más bajas en las series españolas e italianas con respecto a las clásicamente citadas en otros países; no obstante, los depósitos corporales de hierro, valorados según la ferritina sérica, son cuatro veces superiores al valor normal.

El tejido hepático muestra una fluorescencia roja al ser iluminado bajo luz ultravioleta; su observación debería ser sistemática tras la obtención de un cilindro de tejido hepático en todo paciente afecto de hepatopatía crónica. La acumulación de porfirinas en el hígado también puede demostrarse mediante la observación microscópica de cristales aciculares citoplasmáticos.

DIAGNÓSTICO

Si la eliminación de porfirinas alcanza cierta magnitud, la orina adquiere una tonalidad oscura, vinosa o seudocolúrica; tras su agitación se forma una espuma no amarillenta sino blanca. Los métodos habituales de laboratorio confirmarán la presencia elevada de coproporfirina y, sobre todo, uroporfirina. La individualización cromatográfica revelará la excreción muy predominante de las porfirinas más policarboxílicas, es decir, las octocarboxílicas y heptacarboxílicas. La concentración urinaria de ALA y PBG es normal, en concordancia con la ausencia de crisis porfíricas.

La excreción fecal de coproporfirina suele hallarse moderadamente incrementada, debido a la eliminación de otras porfirinas tetracarboxílicas, como las isocoproporfirinas o porfirinas P, patognomónicas de esta variedad de porfiria y de su modelo experimental.

Las porfirinas eritrocitarias son normales, excepto en la variante homocigota, en la que se incrementa la protoporfirina.

La determinación de la actividad o de la concentración de la enzima uro-descarboxilasa eritrocitaria sólo permitirá comprobar valores disminuidos en los individuos afectos de la variedad tipo II o «familiar», en los que podrán detectarse las mutaciones genéticas. Los valores de transaminasas glutámico-oxalacética (ASAT o GOT) y glutámico-pirúvica (ALAT o GPT) y de gamma-glutamiltranspeptidasa (GGT) están modestamente incrementados en el 60%-80% de los casos. Si el paciente no está infectado por el virus de la hepatitis C, tales enzimas suelen normalizarse cuando se alcanza la remisión completa.

El 70% de los pacientes no tratados muestra hiperferritininemia, con un valor medio de 400 ng/mL (400 µg/L).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Sólo durante la fase clínica o bioquímicamente activa de la enfermedad se recomendará al paciente evitar y protegerse frente a la exposición solar. La mera supresión de los factores desencadenantes (alcohol, estrógenos, hidrocarburos policlorinados) puede inducir la remisión del proceso. No obstante, no hay que conformarse con la simple remisión de la sintomatología clínica; para evitar que progrese la lesión hepática subyacente sería aconsejable tratar activamente a todo paciente cuya uroporfirinuria fuese superior a 100 o 200 mg/L (120-240 nmol/L).

Es eficaz la administración oral prolongada del antipalúdico cloroquina a bajas dosis, cuyo principal mecanismo de acción reside en su capacidad de formar complejos solubles con las porfirinas acumuladas, lo que facilita su excreción. Aunque pueden administrarse dosis más altas en ciclos más cortos, la pauta de administración más recomendable es la siguiente: 150 mg/día de cloroquina base (250 mg/día de difosfato de cloroquina) 2 días por semana hasta lograr la remisión bioquímica completa o casi completa, lo cual se suele conseguir tras 12-18 meses de tratamiento. Durante las primeras 2 semanas la dosis se debe reducir a la mitad.

La práctica de sangrías repetidas constituye el método terapéutico de primera elección, ya que el vaciamiento de los depósitos corporales de hierro libera a la uro-descarboxilasa hepática de los aún ignorados mecanismos de inhibición a los que se encuentra sometida. La pauta de flebotomías ha de ser lógicamente individualizada pero, en todos los casos, enérgica. Por ejemplo: dos a cuatro sangrías de 400 mL cada 7-10 días, para continuar con otras dos a cuatro cada 10-15 días y luego mensuales, con controles analíticos cada tres o cuatro sangrías. Estas deben interrumpirse o espaciarse cuando la cifra de hemoglobina se acerque a 12-11 g/dL (120-110 g/L), la ferritina sérica sea inferior a 10 ng/mL (10 µg/L) o cuando se haya conseguido la remisión bioquímica completa, lo cual suele ocurrir tras la extracción de 6-8 L de sangre. Dada la tendencia espontánea a las recidivas progresivas y lentas, pueden ser aconsejables sangrías trimestrales o de mantenimiento a pesar de que la enfermedad siga en remisión, sobre todo si la ferritina sérica supera los 300 ng/mL (300 µg/L).

El tratamiento combinado basado en sangrías iniciales y administración oral simultánea o posterior de cloroquina a bajas dosis puede estar especialmente indicado en algunos casos con escasa o nula sobrecarga férrica.

Es muy discutible que la desferroxamina pueda competir, en relación coste/beneficio, con las sangrías en el objetivo de vaciar los depósitos corporales de hierro. Dada la corta vida media del fármaco, este debe administrarse por vía subcutánea mediante bomba de perfusión continua. Puede emplearse la vía intravenosa en los casos aislados sometidos a hemodiálisis periódica por insuficiencia renal terminal, situación que quizá constituya la indicación más precisa de este tratamiento quelante. Los quelantes orales quizá sean pronto una alternativa terapéutica (deferiprona, deferasirox).

La porfiria hepatoeritropoyética, deficiencia de la uro-descarboxilasa heredada de forma autosómica recesiva, presenta manifestaciones clínicas más parecidas a la congénita de Günther que a la cutánea *tarda*. La concentración de porfirina está incrementada en hígado, plasma, orina y heces; y a diferencia de la forma heterocigota, también está aumentada en la médula ósea y glóbulos rojos. El tratamiento es similar a la porfiria congénita de Günther y la transferencia génica de la médula ósea mediante vectores lentivirales podría ser aplicable en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Anderson KE, Bloomer JR, Herbert LB, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the Acute Porphyrias. Ann Intern Med 2005; 142: 429-450.

Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff, Wales. URL disponible en: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php

Méndez M, Morán-Jiménez MJ, Enríquez de Salamanca R, Porfirias, En: Sanjurjo P, Baldellou A. eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2010; 761-772.

Puy H, Gouya I, Deybach JC. Porphyrias. Lancet 2010; 375: 924-937.

SECCIÓN I

Enfermedades por depósito en los lisosomas

CAPÍTULO 5

M.ª J. Coll Rosell

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

CONCEPTO

Las enfermedades por depósito en los lisosomas son trastornos hereditarios del lisosoma cuya causa principal es la incapacidad para degradar las macromoléculas procedentes del recambio celular por deficiencia de una enzima o proteína lisosómica. Un número reducido de trastornos resulta de alteraciones en proteínas no lisosómicas implicadas en la biogénesis de los lisosomas que afectan a la formación y el tráfico de las vacuolas intracelulares.

Se han descrito unas 50 enfermedades, la mayoría de las cuales afecta a procesos catabólicos, por lo que suelen agruparse convencionalmente bajo los nombres químicos de los sustratos no degradados que se acumulan. En las tablas 5-1 a 5-3 se relacionan las bases bioquímicas, moleculares y clínicas de las principales formas de estas enfermedades.

La herencia es autosómica recesiva, con excepción de las enfermedades de Hunter, Fabry y Danon que están ligadas al cromosoma X. Las incidencias individuales son bajas, entre 1:50 000 y 1:150 000 nacimientos, pero su incidencia combinada se estima en 1:5000-8000 nacimientos. Su distribución es panétnica, a pesar de la mayor prevalencia de enfermedades concretas en ciertos grupos étnicos, como las enfermedades de Gaucher y de Tay-Sachs entre los judíos asquenazíes.

Los cuadros clínicos están posiblemente relacionados con la distribución de la acumulación en los tejidos que, a su vez, depende de la localización fisiológica del sustrato implicado. Pero hay otros metabolitos y vías celulares que también se afectan y pueden contribuir a la disfunción celular. El proceso de acumulación en los lisosomas empieza en el período fetal, pero muchas enfermedades no expresan síntomas clínicos hasta el primer año o mucho más tarde. El espectro de síntomas y la variación de fenotipos son amplios, debido principalmente a una elevada

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La excreción fecal de coproporfirina suele hallarse moderadamente incrementada, debido a la eliminación de otras porfirinas tetracarboxílicas, como las isocoproporfirinas o porfirinas P, patognomónicas de esta variedad de porfiria y de su modelo experimental.

Las porfirinas eritrocitarias son normales, excepto en la variante homocigota, en la que se incrementa la protoporfirina.

La determinación de la actividad o de la concentración de la enzima uro-descarboxilasa eritrocitaria sólo permitirá comprobar valores disminuidos en los individuos afectos de la variedad tipo II o «familiar», en los que podrán detectarse las mutaciones genéticas. Los valores de transaminasas glutámico-oxalacética (ASAT o GOT) y glutámico-pirúvica (ALAT o GPT) y de gamma-glutamiltranspeptidasa (GGT) están modestamente incrementados en el 60%-80% de los casos. Si el paciente no está infectado por el virus de la hepatitis C, tales enzimas suelen normalizarse cuando se alcanza la remisión completa.

El 70% de los pacientes no tratados muestra hiperferritininemia, con un valor medio de 400 ng/mL (400 µg/L).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Sólo durante la fase clínica o bioquímicamente activa de la enfermedad se recomendará al paciente evitar y protegerse frente a la exposición solar. La mera supresión de los factores desencadenantes (alcohol, estrógenos, hidrocarburos policlorinados) puede inducir la remisión del proceso. No obstante, no hay que conformarse con la simple remisión de la sintomatología clínica; para evitar que progrese la lesión hepática subyacente sería aconsejable tratar activamente a todo paciente cuya uroporfirinuria fuese superior a 100 o 200 mg/L (120-240 nmol/L).

Es eficaz la administración oral prolongada del antipalúdico cloroquina a bajas dosis, cuyo principal mecanismo de acción reside en su capacidad de formar complejos solubles con las porfirinas acumuladas, lo que facilita su excreción. Aunque pueden administrarse dosis más altas en ciclos más cortos, la pauta de administración más recomendable es la siguiente: 150 mg/día de cloroquina base (250 mg/día de difosfato de cloroquina) 2 días por semana hasta lograr la remisión bioquímica completa o casi completa, lo cual se suele conseguir tras 12-18 meses de tratamiento. Durante las primeras 2 semanas la dosis se debe reducir a la mitad.

La práctica de sangrías repetidas constituye el método terapéutico de primera elección, ya que el vaciamiento de los depósitos corporales de hierro libera a la uro-descarboxilasa hepática de los aún ignorados mecanismos de inhibición a los que se encuentra sometida. La pauta de flebotomías ha de ser lógicamente individualizada pero, en todos los casos, enérgica. Por ejemplo: dos a cuatro sangrías de 400 mL cada 7-10 días, para continuar con otras dos a cuatro cada 10-15 días y luego mensuales, con controles analíticos cada tres o cuatro sangrías. Estas deben interrumpirse o espaciarse cuando la cifra de hemoglobina se acerque a 12-11 g/dL (120-110 g/L), la ferritina sérica sea inferior a 10 ng/mL (10 µg/L) o cuando se haya conseguido la remisión bioquímica completa, lo cual suele ocurrir tras la extracción de 6-8 L de sangre. Dada la tendencia espontánea a las recidivas progresivas y lentas, pueden ser aconsejables sangrías trimestrales o de mantenimiento a pesar de que la enfermedad siga en remisión, sobre todo si la ferritina sérica supera los 300 ng/mL (300 µg/L).

El tratamiento combinado basado en sangrías iniciales y administración oral simultánea o posterior de cloroquina a bajas dosis puede estar especialmente indicado en algunos casos con escasa o nula sobrecarga férrica.

Es muy discutible que la desferroxamina pueda competir, en relación coste/beneficio, con las sangrías en el objetivo de vaciar los depósitos corporales de hierro. Dada la corta vida media del fármaco, este debe administrarse por vía subcutánea mediante bomba de perfusión continua. Puede emplearse la vía intravenosa en los casos aislados sometidos a hemodiálisis periódica por insuficiencia renal terminal, situación que quizá constituya la indicación más precisa de este tratamiento quelante. Los quelantes orales quizá sean pronto una alternativa terapéutica (deferiprona, deferasirox).

La porfiria hepatoeritropoyética, deficiencia de la uro-descarboxilasa heredada de forma autosómica recesiva, presenta manifestaciones clínicas más parecidas a la congénita de Günther que a la cutánea *tarda*. La concentración de porfirina está incrementada en hígado, plasma, orina y heces; y a diferencia de la forma heterocigota, también está aumentada en la médula ósea y glóbulos rojos. El tratamiento es similar a la porfiria congénita de Günther y la transferencia génica de la médula ósea mediante vectores lentivirales podría ser aplicable en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Anderson KE, Bloomer JR, Herbert LB, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the Acute Porphyrias. Ann Intern Med 2005; 142: 429-450.

Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff, Wales. URL disponible en: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php

Méndez M, Morán-Jiménez MJ, Enríquez de Salamanca R, Porfirias, En: Sanjurjo P, Baldellou A. eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2010; 761-772.

Puy H, Gouya I, Deybach JC. Porphyrias. Lancet 2010; 375: 924-937.

SECCIÓN I

Enfermedades por depósito en los lisosomas

CAPÍTULO 5

M.ª J. Coll Rosell

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

CONCEPTO

Las enfermedades por depósito en los lisosomas son trastornos hereditarios del lisosoma cuya causa principal es la incapacidad para degradar las macromoléculas procedentes del recambio celular por deficiencia de una enzima o proteína lisosómica. Un número reducido de trastornos resulta de alteraciones en proteínas no lisosómicas implicadas en la biogénesis de los lisosomas que afectan a la formación y el tráfico de las vacuolas intracelulares.

Se han descrito unas 50 enfermedades, la mayoría de las cuales afecta a procesos catabólicos, por lo que suelen agruparse convencionalmente bajo los nombres químicos de los sustratos no degradados que se acumulan. En las tablas 5-1 a 5-3 se relacionan las bases bioquímicas, moleculares y clínicas de las principales formas de estas enfermedades.

La herencia es autosómica recesiva, con excepción de las enfermedades de Hunter, Fabry y Danon que están ligadas al cromosoma X. Las incidencias individuales son bajas, entre 1:50 000 y 1:150 000 nacimientos, pero su incidencia combinada se estima en 1:5000-8000 nacimientos. Su distribución es panétnica, a pesar de la mayor prevalencia de enfermedades concretas en ciertos grupos étnicos, como las enfermedades de Gaucher y de Tay-Sachs entre los judíos asquenazíes.

Los cuadros clínicos están posiblemente relacionados con la distribución de la acumulación en los tejidos que, a su vez, depende de la localización fisiológica del sustrato implicado. Pero hay otros metabolitos y vías celulares que también se afectan y pueden contribuir a la disfunción celular. El proceso de acumulación en los lisosomas empieza en el período fetal, pero muchas enfermedades no expresan síntomas clínicos hasta el primer año o mucho más tarde. El espectro de síntomas y la variación de fenotipos son amplios, debido principalmente a una elevada

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 5-1 Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las lipidosis

TRASTORNO	COMPUESTOS ACUMULADOS (MATERIAL BIOLÓGICO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN)	DEFECTO ENZIMA/PROTEÍNA (MATERIAL BIOLÓGICO DE MÁS FÁCIL ACCESO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN) [LOCALIZACIÓN DEL GEN]	CUADRO CLÍNICO
Esfingolipidosis			
Gangliosidosis GM1	Ganglióside GM1 (cerebro) Oligosacáridos y otros glucoconjugados (orina, hígado)	β-galactosidasa (leucocitos, fibroblastos) [3p21.33]	*Forma infantil o gangliosidosis generalizada.* Síntomas en el lactante, facies tosca, edema, hepatoesplenomegalia, alteraciones óseas, retraso psicomotor, mancha rojo-cereza retiniana en un 50% de los casos. Neurodegeneración progresiva. Fallecimiento hacia los 2 años *Forma juvenil.* Inicio a la edad de 6-20 meses, hepatomegalia y afección ósea ausentes o discretas. Retraso mental, convulsiones, ceguera tardía. Disartria. Espasticidad. Fallecimiento entre los 3 y 10 años *Forma adulta.* Aparición a los 10-20 años. Ataxia cerebelosa progresiva, afección intelectual ligera. Disartria. Evolución lenta. Fallecimiento después de los 20 años
Gangliosidosis GM2 Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis GM2 variante B)	Ganglióside GM2 y GA2 (cerebro)	β-hexosamidasa A (suero, leucocitos, fibroblastos) [15q23]	*Forma infantil.* Primeros síntomas de debilidad motora entre los 3 y 5 meses. Respuesta característica a los estímulos acústicos. Hipotonía, deterioro mental y motor progresivo y rápido. Amaurosis. Mancha rojo-cereza. Difícilmente sobrepasan los 4 años de vida *Forma juvenil.* Ataxia motora entre los 2 y 6 años. Demencia progresiva, pérdida de lenguaje, espasticidad y convulsiones al final de la segunda década. Es frecuente que a los 10-12 años, en coincidencia con infecciones intercurrentes, lleguen a un estado vegetativo con rigidez de descerebración *Forma crónica.* Más indolente con anomalías de la marcha y posturales entre los 2 y 5 años. Inteligencia normal. Labilidad emocional. Síntomas cerebelosos destacados y un perfil de degeneración espinocerebelosa. De los pocos casos descritos, algunos sobreviven todavía a la tercera o cuarta décadas *Forma adulta.* Difícil diferenciación respecto al fenotipo anterior. Predominan los síntomas de disfunción espinocerebelosa y de neuronas motoras. Un tercio de los pacientes desarrolla demencia, psicosis o depresiones. Variabilidad de presentación familiar
Enfermedad de Sandhoff (gangliosidosis GM2 variante O)	Ganglióside GM2 (cerebro) globósido (hígado) oligosacáridos (hígado, orina)	β-hexosaminidasa A y B (suero, leucocitos, fibroblastos) [5q13 (HexB)]	*Forma infantil.* Clínicamente indistinguible de la enfermedad de Tay-Sachs pero algunos pacientes pueden presentar, además, visceromegalia *Forma juvenil.* Similar a las formas juveniles de la enfermedad de Tay-Sachs; se han descrito también unos pocos casos de presentación adulta y crónica
Gangliosidosis GM2 variante AB	Ganglióside GM2 y GA2 (cerebro)	Déficit de proteína activadora de la hexosaminidasa A [5q32-33]	Clínicamente similar a la enfermedad de Tay-Sachs
Gangliosidosis GM2 (variante B_1)	Ganglióside GM2 y GA2 (cerebro)	Defecto de la interacción de hexosaminidasa A con la proteína activadora Hexosaminidasa A (suero, leucocitos, fibroblastos pero con un sustrato sulfatado)	Clínicamente similar a la enfermedad de Tay-Sachs, en su forma juvenil
Enfermedad de Gaucher crónica no neuronopática (tipo I)	Glucocerebrósido (hígado, bazo)	β-glucocerebrosidasa (leucocitos, fibroblastos) [1q21]	*Forma crónica no neuronopática.* Presentación a cualquier edad, esplenomegalia progresiva, deterioro óseo, a veces afección hepática e infiltración pulmonar. Supervivencia en general prolongada. Hay casos más graves que mueren en la segunda o tercera décadas
Aguda neuronopática (tipo II)	Glucocerebrósido (hígado, bazo; en cerebro es más difícil de demostrar)	β-glucocerebrosidasa (leucocitos, fibroblastos)	*Forma aguda neuronopática infantil.* Síntomas en los primeros meses, hepatoesplenomegalia, desarrollo lento, dificultad a la deglución, problemas respiratorios, cuadro de parálisis bulbar. Fallecimiento antes de los 2 años
Subaguda neuronopática (tipo III)	Glucocerebrósido (hígado, bazo; en cerebro es más difícil de demostrar)	β-glucocerebrosidasa (leucocitos, fibroblastos)	*Forma subaguda neuronopática juvenil.* Síntomas hacia los 4-8 años, hepatoesplenomegalia, convulsiones, signos extrapiramidales y cerebelosos, demencia. Fallecimiento en la adolescencia. Algunos sobreviven hasta la edad adulta

Tabla 5-1 Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las lipidosis *(cont.)*

TRASTORNO	COMPUESTOS ACUMULADOS (MATERIAL BIOLÓGICO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN)	DEFECTO ENZIMA/PROTEÍNA (MATERIAL BIOLÓGICO DE MÁS FÁCIL ACCESO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN) [LOCALIZACIÓN DEL GEN]	CUADRO CLÍNICO
Enfermedad de Gaucher por defecto en SAP-C	Glucocerebrósido (hígado, bazo, en cerebro es más difícil de demostrar)	Déficit de la proteína activadora SAP-C [10q21-22]	Sólo se han descrito tres casos con la forma subaguda neuronopática juvenil
Enfermedad de Niemann-Pick			
Tipo A	Esfingomielina (hígado, bazo, cerebro)	Esfingomielinasa (leucocitos, fibroblastos) [11p15.1]	*Forma aguda neuronopática.* Síntomas antes de los 6 meses, estancamiento del desarrollo psicomotor, hepatomegalia, el 50% de los pacientes presenta mancha rojo-cereza retiniana. Fallecimiento hacia los 2-4 años
Tipo B	Esfingomielina (hígado, bazo)	Esfingomielinasa (leucocitos, fibroblastos)	*Forma crónica no neuronopática.* Hepatomegalia detectable dentro de los primeros años, a veces linfadenopatía, problemas de infecciones respiratorias debido al infiltrado pulmonar. Supervivencia en general buena
Tipos C1 y C2	Colesterol libre (fibroblastos), glucolípidos, bis-(monoacilglicerol) fosfato, esfingomielina (hígado, bazo), glucocerebrósido (cerebro)	Proteínas NPC1 y NPC2. Anomalía en el transporte intracelular del colesterol y otros lípidos [18q11-q12 (NPC1); 14q24.3 (NPC2)]	*Forma neuronopática.* Síntomas en la infancia, hepatoesplenomegalia, torpeza motriz, temblor, pérdida de las capacidades cognitivas, ataxia, disartria, oftalmoplejía vertical, disfagia, fallecimiento en general en la segunda década; pero hay formas de presentación neonatal (con colestasis) y en la edad adulta
Enfermedad de Fabry-Anderson	Trihexosilceramida y dihexosil-ceramida (orina)	α-galactosidasa A (suero, leucocitos, fibroblastos) [Xq22]	Síntomas en la adolescencia o edad adulta, cardiopatía y nefropatía progresivas, angioqueratoma, a veces neuropatía periférica y manifestaciones centrales y oculares
Leucodistrofia metacromática (sulfatidosis)	Cerebrósido sulfato (orina, cerebro)	Cerebrósido sulfato sulfatasa o arilsulfatasa A (leucocitos, fibroblastos) [22q13]	*Forma neonatal.* Ataques de apnea, convulsiones, distonía, retraso de crecimiento, fallecimiento a los pocos meses *Forma infantil.* Es la más frecuente, síntomas a los 1-2 años, retraso de desarrollo, ataxia progresiva, tetraparesia espástica. Fallecimiento hacia los 3 años *Forma juvenil.* Los primeros síntomas a los 4-6 años son el deterioro del rendimiento escolar y la inestabilidad en la marcha; el empeoramiento es progresivo. Fallecimiento en la segunda década *Forma adulta.* Síntomas a partir de la segunda década. Cambios de personalidad, demencia, psicosis, neuropatía periférica. Fallecimiento en la cuarta o quinta décadas
Leucodistrofia metacromática por defecto en SAP-B	Cerebrósido sulfato (orina)	Déficit de la proteína activadora SAP-B de la cerebrosidosulfato sulfatasa [10q21-22]	Cuadro similar al de la forma juvenil
Déficit múltiple de sulfatasas (enfermedad de Austin)	Cerebrósido sulfato (orina, cerebro), glucosaminoglucanos (orina), esterolsulfato (hígado)	Arilsulfatasas A, B, C y otras sulfatasas (leucocitos, fibroblastos) [3p26]	Síntomas dentro de los primeros años, retraso psicomotor, facies tosca, sordera, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, ictiosis, evolución hacia un estado vegetativo. Fallecimiento durante la primera década
Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe)	Galactocerebrósido (aumentado sólo en las células globoides pero disminuido globalmente en cerebro)	β-galactocerebrosidasa (leucocitos, fibroblastos) [14q25] Psicosina (oligodendrocitos)	*Forma infantil.* Síntomas en los primeros meses, dificultad a la deglución, hipertonía, irritabilidad, convulsiones, retraso psicomotor, tetraparesia espástica. Fallecimiento antes del año. Se han descrito casos de aparición infantil tardía/juvenil, con atrofia óptica, síndrome piramidal y ataxia cerebelosa
Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe) por defecto en SAP-A	Acúmulo no investigado	Déficit de proteína activadora SAP-A [10q21-22]	Se ha descrito un único caso en una paciente de 6 meses con encefalopatía progresiva y mielinización anómala de la sustancia blanca cerebral
Lipogranulomatosis de Farber	Ceramida (hígado)	Ceramidasa (leucocitos, fibroblastos) [8q22]	Nódulos periarticulares e infiltrado pulmonar que se desarrolla entre los 2-4 meses de edad, alteraciones retinianas, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía. Fallecimiento en los primeros años. Hay algún caso que ha sobrevivido hasta la segunda década sin retraso mental
Otras lipidosis			
Enfermedad de Wolman	Ésteres de colesterol y triglicéridos (hígado, bazo)	Lipasa ácida (leucocitos, fibroblastos) [10q24-25]	Síntomas en las primeras semanas de vida con vómitos, esteatorrea, distensión. También son características las calcificaciones suprarrenales y el deterioro mental progresivo. Fallecimiento, generalmente, entre los 3-6 meses

(Continúa)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 5-1 Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las lipidosis *(cont.)*

TRASTORNO	COMPUESTOS ACUMULADOS (MATERIAL BIOLÓGICO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN)	DEFECTO ENZIMA/PROTEÍNA (MATERIAL BIOLÓGICO DE MÁS FÁCIL ACCESO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN) [LOCALIZACIÓN DEL GEN]	CUADRO CLÍNICO
Enfermedad por acumulación de ésteres de colesterol	Ésteres de colesterol (hígado) Colesterol y a veces triglicéridos (plasma)	Lipasa ácida (leucocitos, fibroblastos) [10q24-25]	Puede ser más benigna que la anterior y no detectarse hasta la edad adulta. Hepatomegalia, hiper-β-lipoproteinemia, aterosclerosis prematura, anemia crónica, a veces afección muscular. Las calcificaciones suprarrenales son muy raras
Mucolipidosis IV (sialolipidosis)	Gangliósidos GM3, GD3 y GD1a (hígado, bazo, cerebro, fibroblastos) Glucosaminoglucanos (fibroblastos)	Proteína mucolipin-1 [19p13.3]	Síntomas en el período neonatal. Opacidad corneal, hipotonía, retraso psicomotor y signos piramidales. Deterioro acusado. Ausencia de anomalías óseas y viscerales

SAP: proteínas activadoras de los esfingolípidos.

Tabla 5-2 Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las mucopolisacaridosis

TRASTORNO	COMPUESTOS ACUMULADOS (MATERIAL BIOLÓGICO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN)	DEFECTO ENZIMA/PROTEÍNA (MATERIAL BIOLÓGICO DE MÁS FÁCIL ACCESO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN) [LOCALIZACIÓN DEL GEN]	CUADRO CLÍNICO
Déficit de α-L-iduronidasa			
Enfermedad de Hurler (MPS IH)	Heparansulfato y dermatansulfato (orina, tejidos)	α-L-iduronidasa (leucocitos, fibroblastos) [4p16.3]	Aparición de síntomas en general en el período neonatal. Facies tosca, retraso del desarrollo psicomotor, rigidez de articulaciones con mano en garra. Enanismo, opacidad corneal, hepatoesplenomegalia, cardiopatía e infecciones recurrentes. Deterioro progresivo y fallecimiento hacia los 10 años
Enfermedad de Scheie (MPS IS)	3b Heparansulfato y dermatansulfato (orina, tejidos)	α-L-iduronidasa (leucocitos, fibroblastos)	Síntomas hacia los 2-7 años. Facies tosca y manifestaciones oculares, articulares y vasculares. La inteligencia es normal y suelen llegar a la edad adulta
Enfermedad de Hurler-Scheie (MPS IH-IS)	Heparansulfato y dermatansulfato (orina, tejidos)	α-L-iduronidasa (leucocitos, fibroblastos)	Características intermedias entre los dos anteriores. Rigidez articular y disostosis múltiple moderadas. Opacidad corneal. Retraso mental ausente o discreto. Supervivencia hasta la segunda década o más
Enfermedad de Hunter (MPS II)	Heparansulfato y ermatansulfato (orina, tejidos)	Iduronato-2-sulfatasa (leucocitos, fibroblastos, suero) [Xq27-28]	Dos fenotipos principales. El *grave* recuerda el síndrome de Hurler, pero con opacidad corneal variable, progresión más lenta del deterioro mental, sordera (los pacientes son varones, puesto que está ligada al cromosoma X). Fallecimiento hacia los 15 años. Los pacientes con el fenotipo *benigno* suelen sobrevivir hasta la cuarta década o incluso más, pero están incapacitados por la artropatía, síndrome de atrapamiento nervioso y glaucoma
Enfermedad de Sanfilippo			
Déficit de *N*-sulfoglucosamina-sulfohidrolasa (enfermedad de Sanfilippo A o MPSIII A)	Heparansulfato (orina, tejidos)	*N*-sulfoglucosamina sulfohidrolasa o heparán *N*-sulfatasa (leucocitos, fibroblastos) [17q25.3]	Retraso psicomotor; hacia los 2 años la destrucción neuronal progresiva se traduce en signos neurológicos focales. Hiperactividad y conducta agresiva. Hepatoesplenomegalia, cardiopatía, disostosis múltiple y artropatía, en general, moderadas. La progresión es variable, pero el fallecimiento suele ocurrir antes de los 20 años

Tabla 5-2 Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las mucopolisacaridosis *(cont.)*

TRASTORNO	COMPUESTOS ACUMULADOS (MATERIAL BIOLÓGICO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN)	DEFECTO ENZIMA/PROTEÍNA (MATERIAL BIOLÓGICO DE MÁS FÁCIL ACCESO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN) [LOCALIZACIÓN DEL GEN]	CUADRO CLÍNICO
Déficit de α-*N*-acetilglucosaminidasa (enfermedad de Sanfilippo B o MPS III B)	Heparansulfato (orina, tejidos)	α-*N*-acetilglucosaminidasa (suero, leucocitos, fibroblastos) [17q21]	Igual que el anterior
Déficit de heparan-α-glucosamínido acetiltransferasa (enfermedad de Sanfilippo C o MPS III C)	Heparansulfato (orina, tejidos)	Acetil-CoA: α-glucosamínido *N*-acetiltransferasa (leucocitos, fibroblastos) [8p11.1]	Igual que el anterior
Déficit de *N*-acetilglucosamina-6-sulfatasa (enfermedad de Sanfilippo D o MPS III D)	Heparansulfato (orina, tejidos)	*N*-acetilglucosamina-6-sulfatasa (fibroblastos, leucocitos) [12q14]	Igual que el anterior
Enfermedad de Morquio			
Tipo A (MPS IV A)	Queratansulfato (orina, hígado). Condroitín-6-sulfato (orina)	Galactosa-6-sulfatasa (leucocitos, fibroblastos) [16q24]	Clínicamente heterogéneo. Puede presentarse tempranamente (al año). Deformidades esqueléticas muy graves que provocan compresión de la médula espinal y manifestaciones neurológicas periféricas. Intelecto preservado. Opacidad corneal, cardiopatía, anomalías del esmalte dentario. Los pacientes con la forma grave raras veces sobrepasan los 20-30 años, mientras que los de la forma benigna pueden llegar a la sexta década
Tipo B (MPS IV B)	Queratansulfato (orina, hígado). Condroitín-6-sulfato (orina)	β-galactosidasa (leucocitos, suero, fibroblastos) [3p21.33]	En general menos grave que el tipo A
Enfermedad de Maroteaux-Lamy MPS VI)	Dermatansulfato (orina, tejidos)	*N*-acetilgalactosamina-4-sulfatasa o arilsulfatasa B [5q13-14] fibroblastos) [5q13-14]	Fenotipos grave, benigno e intermedio. El grave tiene las manifestaciones sistémicas del síndrome de Hurler, pero con intelecto preservado en general
Deficiencia de β-glucuronidasa (enfermedad de Sly o MPS VII)	Dermatansulfato y heparansulfato, condroitín-4-, -6-sulfatos (orina, tejidos)	β-D-glucuronidasa (leucocitos, suero, fibroblastos) [7q21.1-22]	Muy variable; las formas graves recuerdan el síndrome de Hurler, y las benignas, el de Hurler-Scheie
Deficiencia de hialuronidasa (MPS IX)	Hialuronán (orina)	Hialuronidasa (suero) [3p21,2]	Sólo hay descrito un caso: dismorfia facial moderada y masas blandas periarticulares

MPS: mucopolisacaridosis.

heterogeneidad alélica (muchos pacientes son heterocigotos compuestos). La mayoría de los pacientes presenta un curso letal con un cuadro neurodegenerativo grave y, en algunos casos, dismorfias, alteraciones óseas diversas, afección ocular, anomalías cutáneas y organomegalia.

CLASIFICACIÓN

Las enfermedades por depósito en los lisosomas pueden clasificarse en lipidosis (v. tabla 5-1), mucopolisacaridosis (v. tabla 5-2), glucoproteinosis, defectos en el procesamiento y transporte de las hidrolasas ácidas y defectos en la salida de metabolitos del lisosoma por alteración de una proteína de transporte (v. tabla 5-3). En aras de la claridad y por las limitaciones de espacio propias de esta obra se ha optado por resumir las características de todas estas enfermedades en las tablas citadas. Además de las mencionadas, son también enfermedades de origen lisosómico las formas infantil e infantil-tardía de la ceroide lipofuscinosis neuronal, caracterizadas por un deterioro mental rápido y atrofia óptica debidos a la deficiencia de palmitoil proteína tioesterasa y tripeptidil peptidasa I, respectivamente, la osteocondrodisplasia picnodisostosis causada por la deficiencia de catepsina K, y los trastornos en la formación y el procesamiento de vesículas del sistema lisosómico (enfermedad de Danon, síndrome de Hermansky-Pudlak y síndrome de Chédiak-Higashi).

CUADRO CLÍNICO

Un aspecto primordial de estas enfermedades es su carácter progresivo o degenerativo. El retraso en el desarrollo o la pérdida de habilidades previamente adquiridas, la evidencia de visceromegalias, malformaciones óseas o signos oculares como los mencionados en las tablas son hallazgos que aconsejan plantear un diagnóstico de enfermedades por depósito en los lisosomas.

La presentación es generalmente infantil e incluso se han descrito formas congénitas *in utero* (sulfatidosis, galactosialidosis/sialidosis). Aunque varias son mortales en la infancia o en la adolescencia, la mayoría presenta formas juveniles y adultas.

Los signos neurológicos en las enfermedades en las que se afecta principalmente la sustancia gris son retraso en el desarrollo, pérdida de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 5-3 Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las glucoproteinosis y otras enfermedades lisosómicas

TRASTORNO	COMPUESTOS ACUMULADOS (MATERIAL BIOLÓGICO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN)	DEFECTO ENZIMA/PROTEÍNA (MATERIAL BIOLÓGICO DE MÁS FÁCIL ACCESO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN) [LOCALIZACIÓN DEL GEN]	CUADRO CLÍNICO
Glucoproteinosis (oligosacaridosis)			
Fucosidosis	Fucosil oligosacáridos (orina, cerebro y otros tejidos). Glucolípidos (hígado)	α-fucosidasa (leucocitos, suero, fibroblastos) [1p34]	*Infantil tipo 1.* Síntomas hacia el primer año, deterioro psicomotor progresivo, hipotonía, espasticidad, convulsiones, facies tosca, disostosis múltiple. A menudo cardiomegalia y hepatoesplenomegalia, aumento del contenido en NaCl del sudor. Fallecimiento en general antes de los 6 años *Juvenil tipo 2.* Síntomas a los 1-2 años. Retraso psicomotor, disostosis múltiple, vasos tortuosos en conjuntiva. Angioqueratomas. Anhidrosis. Supervivencia prolongada
α-manosidosis	Oligosacáridos ricos en manosa (orina, hígado)	α-manosidasa (leucocitos, suero, fibroblastos) [19cen-q12]	*Infantil grave o tipo 1.* Inicio antes del primer año. Opacidad corneal, cataratas, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, sordera, infecciones recurrentes, facies tosca y retraso mental y motor *Juvenil benigna o tipo 2.* Inicio a 1-4 años. La disostosis múltiple es discreta, sordera parcial y retraso mental moderado
β-manosidosis	Disacárido manosil-*N*-acetilglucosamina (orina, tejidos)	β-manosidasa (leucocitos, suero, fibroblastos) [4q22]	Dieciocho pacientes diagnosticados con edades entre 1 y 44 años *Forma infantil:* retraso mental profundo, problemas del lenguaje, sordera, dismorfia facial y anomalías óseas *Forma adulta:* angioqueratoma, no afectación neurológica
Sialidosis (mucolipidosis I)	Sialil-oligosacáridos (orina, tejidos)	Glucoproteína sialidasa, sialidasa o neuraminidasa (fibroblastos) [6p21.3]	*Tipo I o sialidosis normomórfica.* Síntomas en la segunda década. Facies normal. Alteraciones, a veces graves, de la agudeza visual, mancha rojo-cereza, mioclonías, trastornos de la marcha. Pueden sobrevivir hasta la cuarta década *Tipo II o sialidosis dismórfica.* Forma juvenil. Inicio a los 2-20 años, tosquedad facial, disostosis múltiple, pérdida agudeza visual, mioclonías, mancha rojo-cereza, retraso mental, ataxia, convulsiones y angioqueratomas. Fallecimiento hacia la cuarta o quinta década *Forma infantil.* El mismo cuadro más hepatomegalia, a veces nefropatía y sin angioqueratoma. Fallecimiento en la segunda década *Forma congénita.* Con hidropesía fetal, nefropatía, hepatoesplenomegalia, edema y ascitis. Fallecimiento en los primeros meses
Galactosialidosis	Oligosacáridos sialilados (orina, tejidos)	Catepsina A (deficiencia de β-galactosidasa y sialidasa) (fibroblastos) [20q13.1]	*Forma infantil temprana.* Edema, ascitis, displasia esquelética y mancha rojo-cereza. Similar a la gangliosidosis GM1 *Forma infantil tardía.* Inicio de síntomas a los 6-12 meses, disostosis múltiple, visceromegalia, mancha rojo-cereza y retraso mental discreto *Forma juvenil* (la más frecuente). Síntomas entre la infancia y la edad adulta. Displasia ósea, dismorfia, opacidad corneal, mancha rojo-cereza, erupción, angioqueratoma, deterioro neurológico progresivo y retraso mental
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosamina (orina, tejidos)	1-aspartamido-β-*N*-acetilglucosamina amidohidrolasa (plasma, leucocitos, fibroblastos) [4q32-33]	Síntomas en los primeros meses de vida, hernia, diarrea recurrente, tosquedad facial, afasia progresiva, retraso mental, anomalías esqueléticas, hipermovilidad de las articulaciones, macroglosia, opacidad lenticular. Pueden sobrevivir hasta los 20 o 50 años

Enfermedad de Schindler	*N*-acetilgalactosamina-*O*-glucopéptidos trisacárido (orina, sustancia gris cerebral)	α-*N*-acetilgalactosaminidasa (leucocitos, suero, fibroblastos) [22q11]	*Forma infantil.* Retraso de desarrollo y regresión rápida a partir del segundo año. Ceguera cortical, mioclonías, espasticidad, postura decorticada y retraso psicomotor intenso. En un paciente, fallecido a la edad de 8 meses, presencia de hepatomegalia y miocardiopatía, sin afectación neurológica *Forma adulta.* Mucho más benigna. Angioqueratoma
Defectos en el procesamiento y transporte de las hidrolasas ácidas			
Mucolipidosis II (enfermedad de las células con inclusiones, *I-cell disease*)	Sialil-oligosacáridos, glucosaminoglucanos, glucolípidos (orina)	UDP-α-*N*-acetilglucosamina: glucoproteína-*N*-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa (leucocitos, fibroblastos). Se diagnostica, sin embargo, por el aumento sérico de diversas hidrolasas lisosómicas o por su disminución en los fibroblastos cultivados [12q23.3]	Presentación neonatal, disostosis múltiple, tosquedad facial, retraso mental, hepatoesplenomegalia frecuente. Fallecimiento en general antes de los 5 años. Muy similar a los casos graves de síndrome de Hurler
Mucolipidosis III (seudo-Hurler polidistrofia clásica)			
Mucolipidosis IIIA, forma clásica	Sialil-oligosacáridos, glucosaminoglucanos, glucolípidos (orina)	UDP-α-*N*-acetilglucosamina: glucoproteína-*N*-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa (leucocitos, fibroblastos). Se diagnostica, sin embargo, por el aumento sérico de diversas hidrolasas lisosómicas o por su disminución en los fibroblastos cultivados [12q23.3]	Forma alélica de la anterior. Las manifestaciones son idénticas, pero con inicio más tardío y progresión lenta. Retraso mental leve o inexistente. Miocardiopatía. Recuerda la enfermedad de Maroteaux Lamy (MPSVI)
Mucolipidosis IIIC, forma variante	Sialil-oligosacáridos, glucosaminoglucanos, glucolípidos (orina)	UDP-α-*N*-acetilglucosamina: glucoproteína-*N*-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa (leucocitos, fibroblastos). Se diagnostica, sin embargo, por el aumento sérico de diversas hidrolasas lisosómicas o por su disminución en los fibroblastos cultivados [16p]	Manifestaciones idénticas a la forma clásica
Defectos en la salida de metabolitos del lisosoma por alteración de una proteína de membrana			
Enfermedad de Salla (sialuria tipo finlandés)	Ácido siálico libre (orina, fibroblastos, tejidos). Ácido glucurónico (fibroblastos)	Proteína sialín [6q14-q15]. Se diagnostica por el aumento de ácido siálico libre en la orina y la demostración histológica del acúmulo lisosómico en biopsia de piel	Retraso del desarrollo psicomotor desde el primer año de vida, en algunos casos aparece tosquedad facial y, seguidamente, ataxia, atetosis, disartria y retraso mental moderado a grave. Defectos de la mielinización cerebral
Enfermedad por acúmulo de ácido siálico libre, forma infantil (sialuria tipo infantil)	Ácido siálico libre (orina, fibroblastos). Ácido glucurónico (fibroblastos)	Proteína sialín [6q14-q15]. Se diagnostica por el aumento de ácido siálico libre en la orina y la demostración histológica del acúmulo lisosómico en biopsia de piel	Inicio al nacimiento con ascitis, hepatoesplenomegalia, hipertonía y retraso psicomotor grave, algunos casos con facies tosca y disostosis múltiple. Fallecimiento en general antes de los 5 años
Cistinosis (v. cap. 2, apartado Trastornos del metabolismo de los aminoácidos sulfurados)			
Otras enfermedades			
Déficit de α-glucosidasa (v. en tabla 9-1 glucogenosis, enfermedad de Pompe)			

las habilidades adquiridas, trastorno de la capacidad cognitiva, convulsiones, espasticidad y rigidez. Los pacientes con defectos que afectan primordialmente a la sustancia blanca muestran signos de ataxia, disminución de la velocidad de conducción nerviosa e hiperproteinorraquia.

La tosquedad de los rasgos faciales y las alteraciones esqueléticas (gibosidad, ensanchamiento de los huesos largos, hipoplasia odontoidea, *genu valgum*) son características de las mucopolisacaridosis, algunas glucoproteinosis y mucolipidosis. En varias enfermedades, las manifestaciones dermatológicas pueden ser reveladoras (angioqueratoma *corporis diffusum,* ictiosis y engrosamiento de la piel); otros signos indicativos son la macroglosia y las anomalías oculares (opacidad corneal, cataratas, mancha rojo-cereza retiniana, atrofia óptica).

Merece destacarse la importancia del estudio anatomopatológico y, de hecho, las primeras descripciones fueron realizadas por clínicos y anatomopatólogos. Desde el punto de vista diagnóstico, los estudios *post mortem* pueden tener un gran valor, especialmente en el caso de las esfingolipidosis, pero los estudios bioquímicos y moleculares son imprescindibles para establecer el diagnóstico preciso del caso índice y proporcionar un consejo genético adecuado a sus familiares.

Algunos métodos histológicos son aplicables a muestras accesibles en vida del paciente y tienen un valor orientativo reconocido, como la tinción metacromática de una biopsia de nervio (leucodistrofia metacromática) o la microscopia electrónica de una biopsia cutánea o de mucosa rectal; la demostración de linfocitos vacuolados, granulaciones en los neutrófilos o células «espumosas» en la médula ósea son también sugestivas de una implicación patológica del sistema lisosómico.

DIAGNÓSTICO Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico de estas enfermedades se inicia por una sospecha clínica, pero requiere siempre una confirmación bioquímica y/o molecular. En las enfermedades causadas por deficiencia de una enzima, el diagnóstico definitivo se basa en la demostración del déficit enzimático específico en suero, leucocitos, fibroblastos de piel cultivados o muestra de sangre seca recogida sobre papel Whatman 903®. Cuando los sustratos no degradados se excretan en orina, su estudio suele ser el punto de partida previo a los estudios enzimáticos. La demostración bioquímica de la acumulación en los tejidos es, asimismo, patognomónica de muchas de estas enfermedades pero, por razones obvias de accesibilidad de algunos materiales biológicos, esta última opción queda restringida a circunstancias especiales. En los apartados siguientes se contemplarán con más detalle estas posibilidades, pero en cualquier caso es importante retener el concepto de que, según la orientación clínica, se seleccionan los materiales biológicos más idóneos, así como las pruebas bioquímicas o moleculares y su secuencia de ejecución.

ANÁLISIS ENZIMÁTICO

Para la determinación de las actividades enzimáticas lisosómicas se suelen emplear sustratos sintéticos (no naturales) fluorogénicos. La separación de formas isoenzimáticas, los estudios cinéticos, la utilización de inhibidores y activadores específicos y, en general, los amplios recursos de la enzimología pueden ser necesarios para resolver determinadas variantes. No obstante, la existencia de «seudodeficiencias enzimáticas» para algunas enzimas lisosómicas complican la interpretación del diagnóstico, ya que existen individuos sanos con una actividad enzimática *in vitro* reducida, incluso en niveles comparables a la de pacientes de una enfermedad de origen lisosómico. En tales casos y con la finalidad de establecer un diagnóstico correcto es preciso recurrir al análisis genético, puesto que estas seudodeficiencias son consecuencia de «variantes alélicas» específicas.

ANÁLISIS DEL MATERIAL ALMACENADO

El análisis de los metabolitos acumulados suele ser el punto de partida del diagnóstico para aquellas enfermedades en las que este material se excrete por orina (mucopolisacaridosis, glucoproteinosis y defectos en el transporte del ácido siálico). El análisis citoquímico del colesterol libre mediante tinción con el antibiótico filipina en fibroblastos cultivados se emplea para el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C. Los estudios de composición lipídica de tejidos, con algunas limitaciones, pueden aplicarse a muestras formolizadas o parafinadas y permiten diagnosticar retrospectivamente pacientes ya fallecidos y facilitar a la familia el acceso al consejo genético y al diagnóstico prenatal. Las técnicas que se emplean para la identificación y cuantificación de compuestos incluyen la espectrofotometría, la cromatografía en capa fina, la cromatografía líquida de alta resolución y la espectrometría de triple cuadrupolo.

ANÁLISIS DEL GEN

El conocimiento de los genes que codifican las enzimas y proteínas implicadas en los trastornos lisosómicos ha permitido la identificación de las mutaciones responsables en esos pacientes. Dada la elevada heterogeneidad alélica presente en la mayoría de estas enfermedades, raramente el análisis molecular constituye la técnica utilizada para establecer el diagnóstico concreto. Sin embargo, a pesar de la dificultad de tener que hacer la búsqueda de los genotipos para cada paciente afecto de una enfermedad lisosómica, el diagnóstico genético es el método de elección para la detección del estado heterocigoto, y para los diagnósticos prenatales en las familias afectas.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Desde los primeros intentos terapéuticos en la enfermedad de Pompe se han descrito diversas aproximaciones para corregir la lesión metabólica en los lisosomas, incluida la administración de plasma no fraccionado, leucocitos o de la enzima purificada de distintos tejidos, y la implantación de una fuente de producción enzimática (trasplante de fibroblastos y células amnióticas epiteliales y trasplantes de riñón, hígado y bazo). Si bien algunos de estos tratamientos han resultado eficaces para reducir determinadas manifestaciones clínicas, no han aportado mejoría en las enfermedades que afectan al SNC. El trasplante de médula ósea se ha considerado beneficioso para algunas de estas entidades si el procedimiento puede practicarse tempranamente y con la menor implicación del SNC. Actualmente, los tratamientos de sustitución enzimática con administración de la enzima recombinante se aplican en pacientes con las enfermedades de Gaucher, Fabry y Niemann-Pick tipo A/B, en las mucopolisacaridosis I, II y VI y la glucogenosis II, y están en fase de desarrollo para otros trastornos lisosómicos. Otra aproximación terapéutica basada en la limitación de la síntesis del sustrato se utiliza también en pacientes con la enfermedad de Gaucher y en pacientes con la enfermedad de Niemann-Pick tipo C. Finalmente, el empleo de chaperonas químicas también se utiliza en pacientes con distintas enfermedades (Fabry, Gaucher, gangliosidosis GM1 y GM2) que presentan mutaciones que afectan al plegamiento de la proteína, como terapia que estimula la actividad enzimática residual.

En ausencia de un tratamiento eficaz o definitivo, el cuidado de estas enfermedades es básicamente sintomático. Dada la gravedad de las enfermedades lisosómicas y la limitación de recursos terapéuticos, es importante la prevención de nuevos casos en las familias afectas a través del consejo genético. Para ello es preciso haber llegado al diagnóstico bioquímico exacto, con el fin de poder ofrecer la información necesaria sobre el tipo de herencia, el riesgo de recurrencia, el curso clínico más probable y la disponibilidad de metodología para detectar heterocigotos y poder efectuar el diagnóstico prenatal. Este es factible en todas las enfermedades del grupo con el empleo de células de líquido amniótico cultivadas o biopsia de vellosidades coriónicas. Cada enfermedad plantea problemas específicos y su diagnóstico prenatal debe llevarse a cabo únicamente en los laboratorios especializados en estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Coll MJ, Ribes A The contribution of molecular genetics to hereditary neurometabolic disorders. Rev Neurol 2002; 35: 149-153.

Gort L, Coll MJ, Chabás A. Identification of 12 novel mutations and two new polymorphism in the arylsulfatase A gene: Haplotype and genotype-phenotype correlation studies in Spanish Metachromatic Leukodystrophy patients. Hum Mutat 1999; 14: 240-248.

Gort L, Coll MJ. Chabás A. Glycogen storage disease type II in Spanish patients: high frequency of c.1076-1G>C mutation. Mol Genet Metab 2007; 92: 183-187.

Macias-Vidal J, Rodríguez-Pascau L, Sánchez-Ollé G, Lluch M, Vilageliu L, Grinberg D, Coll MJ and the Spanish NPC Working Group. Molecular analysis of 30 Niemann-Pick type C patients from Spain. Clin Genet 2011; 80: 39-49.

Enfermedades por alteración de los peroxisomas

M.ª L. Girós Blasco

CAPÍTULO 6

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Se trata de enfermedades debidas a trastornos genéticamente determinados de las funciones de los peroxisomas. Se han descrito unas 20 entidades que, en su mayoría, presentan manifestaciones neurológicas importantes y son causa de graves discapacidades. Todas se pueden diagnosticar por métodos bioquímicos, pero las opciones terapéuticas son, en general, limitadas, por lo que su prevención mediante el consejo genético y el diagnóstico prenatal es muy relevante.

El peroxisoma es un orgánulo presente en todas las células, excepto en el eritrocito maduro; estos orgánulos son especialmente abundantes en el hígado, el riñón, la corteza suprarrenal, la grasa parda y, en general, los tejidos que sintetizan lípidos. La biogénesis del orgánulo se realiza principalmente por fisión de peroxisomas preexistentes, pero también existe síntesis *de novo*. La matriz del peroxisoma contiene más de 50 enzimas que catalizan una gran variedad de reacciones, tanto anabólicas como catabólicas. Entre las primeras destaca la biosíntesis de plasmalógenos, ácidos biliares, ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS), colesterol y la transaminación del glioxilato; entre las segundas, el catabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), de los ácidos pristánico y fitánico, del ácido pipecólico, de los ácidos dicarboxílicos de cadena larga y la respiración celular basada en el peróxido de hidrógeno, compuesto que se produce en el propio peroxisoma a consecuencia de una gran variedad de reacciones oxidativas (esta producción de H_2O_2 inspiró a Christian de Duve el nombre del orgánulo).

Las enzimas responsables de estas funciones están codificadas por genes nucleares, se sintetizan en los ribosomas citoplasmáticos y se importan en la fase postraducción a los peroxisomas. El proceso de importación se basa en el reconocimiento de señales diana mediante proteínas receptoras específicas. Se han identificado 26 genes necesarios para la biogénesis, la estabilización y el ensamblaje del peroxisoma (genes *PEX*) y la correcta importación de proteínas; se llama peroxinas (Pex) a los productos génicos o proteínas que codifican. Se han descrito mutaciones al menos en 13 genes *PEX* como causa de enfermedad en la especie humana.

Para describir las enfermedades por alteración de los peroxisomas se suele seguir una clasificación basada en sus características celulares y bioquímicas que las divide en dos grupos:

El *grupo I* engloba los trastornos de la biogénesis y el ensamblaje del peroxisoma (TBP), causados por mutaciones en genes *PEX*. Se caracterizan por peroxisomas ausentes o deficientes en hígado y riñón y múltiples alteraciones de las vías metabólicas peroxisómicas como consecuencia de la deficiencia o malformación del orgánulo. Son procesos autosómicos recesivos y el prototipo es el síndrome de Zellweger (SZ), con una prevalencia estimada de 1:100 000 nacidos vivos.

El *grupo II* corresponde a un número creciente de enfermedades con peroxisomas preservados y un defecto primario que concierne a un único paso del metabolismo peroxisómico. Su transmisión es autosómica recesiva, a excepción de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD), que con una prevalencia estimada de 1:18 000 varones es la enfermedad peroxisómica más frecuente.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las enfermedades por alteración de los peroxisomas son de etiología genética y en los últimos años se han hecho muchos progresos tanto en el conocimiento de sus causas genómicas como de la biología del orgánulo y de su complejo metabolismo. A pesar de ello, la relación entre pérdida de funciones peroxisómicas y patogenia es sólo evidente en algunas enfermedades concretas, como la hiperoxaluria primaria tipo I, en la que existe una relación directa entre la deficiencia enzimática y la sobreproducción de oxalato cálcico, que se deposita en el riñón y es causa de urolitiasis y fallo renal progresivo.

En el *síndrome de Zellweger* (SZ), junto con la característica ausencia de peroxisomas en hígado y riñón, se observan macrófagos birrefringentes PAS+ en lisosomas angulados, tanto en vísceras como en cerebro, así como disgenesia biliar y células estriadas adrenocorticales dispersas con perfiles lipídicos laminares. La lesión tóxica en neuronas migratorias y glía radial y la falta de lípidos importantes, como los plasmalógenos, podrían ser la causa del defecto de migración neuronal y de mielinización. En el hígado, el aumento de ácidos biliares precursores es nocivo para las mitocondrias y, por tanto, para el órgano. Los pacientes con el fenotipo grave del síndrome de Zellweger no superan los 6 meses de vida; para explicar supervivencias más prolongadas, así como la gradación de síntomas de los fenotipos históricos, SZ, adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN), enfermedad de Refsum infantil (ERI), es lógico pensar en causas genómicas y celulares que afecten en distinto grado a la funcionalidad del peroxisoma. El descubrimiento de las peroxinas (Pex) y de sus funciones, así como de los genes que las codifican, ha permitido demostrar que las deficiencias de la Pex1p dan lugar principalmente a fenotipos más graves de SZ y los de la Pex7p a un fenotipo mayoritariamente de condrodisplasia *punctata* rizomélica (CDPR), si bien recientemente se han descrito unos pocos casos con fenotipo de Refsum clásico; sin embargo, los defectos en otras cinco peroxinas, Pex2p, Pex5p, Pex6p, Pex10p y Pex12p, en general dan lugar indistintamente a fenotipos SZ, ALDN y ERI. Se han descrito, además, mosaicismos hepáticos que podrían contribuir a la variabilidad clínica.

La patogenia de la *X-ALD* se ha relacionado con el acúmulo de AGCML, en especial del ácido hexacosanoico (26:0), en tejidos y fluidos corporales; es importante en las glándulas suprarrenales y lesiones inflamatorias de la sustancia blanca cerebral. En las glándulas suprarrenales se acumulan en forma de ésteres de colesterol y se materializan en los típicos agregados lamelares. Con ello disminuye la disponibilidad de colesterol para la esteroidogénesis, se reduce la actividad de las enzimas mitocondriales y microsomales, con lo que a la larga se produce una atrofia celular, y el exceso de 26:0 en la membrana citoplasmática altera su estructura y modifica la función de los receptores de la ACTH.

En lo que concierne al sistema nervioso, se ha sugerido que la axonopatía distal del fenotipo AMN podría estar relacionada con una alteración de la membrana por el exceso de 26:0. La desmielinización con componente inflamatorio, característica del fenotipo cerebral infantil, presenta similitudes con un proceso cerebral autoinmunitario, lo que sugiere que algún componente actuaría como antígeno; los gangliósidos, la fosfatidilcolina y los proteolípidos que contienen una proporción de AGCML muy superior a la normal son algunos de los candidatos a desencadenar la cascada del proceso inflamatorio. Es posible que algunas citocinas tengan un papel modulador en la respuesta inmunitaria y también que se produzca una desregulación en los procesos oxidativos mitocondriales.

Todavía no se ha encontrado una explicación para las distintas formas fenotípicas de la X-ALD. La coexistencia familiar de fenotipos es frecuente y los estudios del gen *ABCD1,* para el cual ya se han descrito más de 500 mutaciones distintas (www.x-ald.nl), no han aportado ninguna correlación genotipo-fenotipo. Se ha postulado la existencia de un gen modificador y la de polimorfismos genéticos que modularía las manifestaciones fenotípicas.

CUADRO CLÍNICO

Las formas clínicas se describen en la tabla 6-1. En el *grupo I,* o TBP, la ausencia o malformación del orgánulo genera múltiples alteraciones de las funciones peroxisómicas, para dar lugar a cuadros muy graves con alteraciones oculares, viscerales, neurológicas y a veces esqueléticas. El prototipo del grupo, el SZ, implica una embriofetopatía y rápidos cambios regresivos en la vida posnatal con una supervivencia muy

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 6-1 Características clínicas y bioquímicas de las enfermedades por alteración de los peroxisomas I

ENFERMEDAD	PRODUCTO GÉNICO DEFICIENTE	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO (ESPECÍMENES MÁS IDÓNEOS)	CUADRO CLÍNICO
Grupo I. Trastornos de la biogénesis del peroxisoma. Se caracterizan por peroxisomas ausentes, disminuidos en número o malformados en hígado y riñón y múltiples funciones peroxisómicas alteradas			
Síndrome de Zellweger (SZ)	Peroxinas (Pex). La deficiencia de Pex1p da lugar al tipo más grave de SZ. (Las de Pex2p, Pex3p, Pex5p, Pex6p, Pex7p, Pex10p, Pex12p, Pex13p, Pex14p, Pex16p, Pex19p y Pex26p dan lugar indistintamente a SZ, ALDN o ERI)	AGCML (suero, CMN, FPC) Plasmalógenos (eritrocitos, CMN, FPC) PUFAS (eritrocitos, CMN) Ácido fitánico (suero) Ácido pristánico (suero) Ácido pipecólico (suero) Ácidos biliares precursores (suero) Ácidos dicarboxílicos de cadena media y larga (orina) DHAPAT (FPC)	Dismorfia craneofacial. Grave disfunción neurológica (hipotonía, convulsiones) Alteraciones visuales y auditivas (cataratas, retinitis pigmentosa) Afección visceral. Anomalías esqueléticas. Hay una gradación de síntomas SZ-ALDN-ERI. En el período neonatal la presentación puede ser sólo neurológica. La mayoría de SZ fallece antes de los 6 meses, las ALDN hacia los 4 años y las ERI llegan a sobrepasar la primera década
Adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN)			
Enfermedad de Refsum infantil (ERI)			
Condrodisplasia *punctata* rizomélica (CDPR)	Peroxina Pex7p	Plasmalógenos (eritrocitos, CMN, FPC) DHAPAT (FPC) Ácido fitánico (suero) Tiolasa en forma inmadura (FPC) (otras funciones peroxisómicas, incluida β-oxidación de AGCML normales)	Similares a las de los otros TBP, junto con el típico acortamiento rizomélico de las extremidades. La mayoría fallece en el primer año, pero hay casos con mayor supervivencia
Grupo II. Trastornos con peroxisomas en general preservados y una única función peroxisómica alterada			
Deficiencia de acil-CoA oxidasa (seudo-ALDN)	Acil-CoA oxidasa de los AG de cadena lineal	AGCML (suero, CMN, FPC) Inmunoblot y/o actividad enzimática (FPC)	Similar a la de los TBP
Deficiencia de proteína bi-/multifuncional (seudo-ZW)	Proteína (enzimática) bi-/multifuncional	AGCML (suero, CMN, FPC) (no siempre) ATHCE (suero) Inmunoblot y/o actividad enzimática (FPC)	Similar a la de los TBP
Deficiencia de proteína x transportadora de colesterol (*sterol carrier protein x* [SCPx])	Proteína SCPx	ATHCE (suero) Ácidos fitánico y pristánico (suero)	*Adulto.* Neuropatía sensitivo-motora
Deficiencia en racemasa	Proteína enzimática 2-metil-racemasa	ATHCE (suero) Ácidos fitánico y pristánico (suero)	*Adultos.* Neuropatía sensitivo-motora *Lactantes.* Con presentación hepática
Aciduria mevalónica	Mevalonato cinasa	Ácido mevalónico (orina)	Similar a la de los TBP
Condrodisplasia *punctata* rizomélica tipo II (deficiencia de DHAPAT)	DHAPAT	Plasmalógenos (eritrocitos, CMN, FPC) ADHAPS (FPC)	Similar a la de la CDPR
Condrodisplasia *punctata* rizomélica tipo III (deficiencia de ADHAPS)	ADHAPS	Plasmalógenos (eritrocitos, CMN, FPC) ADHAPS (FPC)	Similar a la de la CDPR
Hiperoxaluria primaria tipo I o acidemia glicólica	Alanina: glioxilato-aminotransferasa	Ácidos oxálico, glioxílico, glicólico (orina) Alanina: glioxilato aminotransferasa (hígado)	Síntomas en la infancia o adulto joven. Depósito de oxalato en riñón. Urolitiasis y fallo renal progresivo
Aciduria glutárica con respuesta a la riboflavina	Glutaril-CoA-oxidasa peroxisomal	Ácido glutárico (orina)	Benigno. Retraso de crecimiento y vómitos posprandriales
Enfermedad de Refsum	Fitanoil-CoA hidroxilasa	Ácido fitánico (suero)	Retinitis pigmentosa, neuropatía periférica y ataxia cerebelosa. A veces se detecta en la infancia y otras en la edad adulta. En general progresiva, en un 50% de pacientes hay períodos de remisión
Acatalasemia	Catalasa eritrocitaria	Catalasa eritrocitaria	Asintomática. Hay una variante llamada enfermedad de Takahara asociada a graves ulceraciones orales

Tabla 6-1 Características clínicas y bioquímicas de las enfermedades por alteración de los peroxisomas I *(cont.)*

ENFERMEDAD	PRODUCTO GÉNICO DEFICIENTE	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO (ESPECÍMENES MÁS IDÓNEOS)	CUADRO CLÍNICO
Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD)	Proteína ALDP	AGCML (suero, CMN, FPC) β-oxidación del ácido cerótico (FPC)	*Cerebral infantil.* Inicio en la primera década. Trastornos de comportamiento, deterioro intelectual, desmielinización inflamatoria, insuficiencia suprarrenal. Progresión rápida, fallecimiento a los 2-4 años del inicio *Cerebral adolescente.* Idéntica a la anterior, con inicio en la segunda década *Cerebral adulta.* Inicio en la tercera década Progresión idéntica a las anteriores *Adrenomieloneuropatía.* Inicio en la tercera década. Afección medular de vías largas, insuficiencia suprarrenal (a menudo). Progresión muy lenta (décadas). Un 50% con afección cerebral tardía Enfermedad de Addison aislada Insuficiencia suprarrenal primaria *Presintomáticos.* Alteraciones bioquímicas sin anomalías neurológicas o endocrinas

ADHAPS: alcil dihidroxiacetona fosfato sintetasa; AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga; ATHCE: ácido trihidroxicolestanoico; CMN: células mononucleares; DHAPAT: dihidroxiacetona fosfato acil transferasa; FPC: fibroblastos de piel cultivados.

corta. Los fenotipos, históricamente denominados adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN) y enfermedad de Refsum infantil (ERI), presentan una gradación de manifestaciones clínicas respecto al anterior, y el fenotipo SZ-ALDN-ERI se considera hoy día un continuo con una gradación de síntomas de mayor a menor gravedad. En los últimos años se han descrito pacientes con un variado espectro de anomalías bioquímicas y clínicas, entre ellas las formas adultas.

En el *grupo II,* a pesar de que los peroxisomas están generalmente preservados y la alteración concierne a una única función peroxisómica, hay entidades que presentan cuadros clínicos muy graves similares a los TBP (v. las siete primeras del grupo, v. tabla 6-1). Otras tienen fenotipos más específicos, y aunque en algunas de ellas la afección neurológica es importante, la supervivencia es en general más prolongada; así, en la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD), los seis fenotipos descritos en la tabla 6-1 van desde una forma infantil cerebral a una enfermedad de Addison pura, con formas adultas intermedias lentamente progresivas como la denominada adrenomieloneuropatía (AMN); las formas cerebrales son las más frecuentes (64%), seguidas de la AMN (36%), según datos en pacientes españoles. En cuanto al fenotipo Addison puro, es importante resaltar que, en la sociedad occidental, la X-ALD es la segunda causa de enfermedad de Addison después de la tuberculosis. Alrededor del 50% de las mujeres heterocigotas desarrollan hacia la cuarta década una sintomatología neurológica similar a la forma AMN de los varones, aunque en general más benigna. En un 10% de las neurológicamente sintomáticas aparece demencia o trastornos visuales.

En cualquier caso, la presentación clínica de las enfermedades peroxisómicas está muy relacionada con la edad, lo cual es importante para su diagnóstico diferencial con otras enfermedades hereditarias. A estos efectos es muy útil considerar la tabla 6-2, que se ha basado en una aproximación al tema hecha por Poggi-Travert, Fournier, Poll-The y Saudubray.

DIAGNÓSTICO

Al igual que para cualquier trastorno mendeliano, el laboratorio tiene tres aproximaciones posibles de acceso al diagnóstico: a) el genotipo; b) el producto génico o proteína, y c) los productos metabólicos. El cuadro clínico es el punto de partida y la base del diseño de la estrategia bioquímica.

A efectos prácticos es importante retener que uno de los ensayos más útiles desde el punto de vista diagnóstico es la determinación de los AGCML mediante cromatografía de gases capilar en suero y fibroblastos de piel cultivados, ya que es el punto de partida del diagnóstico de todos los TBP (con excepción de la CDPR), los dos defectos de la β-oxidación que dan un cuadro clínico de TBP (deficiencia de acil-CoA oxidasa, deficiencia de proteína bi-/multifuncional) y la X-ALD/AMN.

Si el fenotipo clínico es de TBP, el paso siguiente consiste en medir los plasmalógenos en eritrocitos o células mononucleares también mediante cromatografía de gases; si son anómalos, indican un trastorno de la biogénesis que debe caracterizarse a fondo; pero si son normales, sugieren un defecto aislado de la β-oxidación. Si se tiene en cuenta que los AGCML y los ácidos grasos ramificados, como el ácido pristánico y los ácidos biliares precursores, son inicialmente oxidados por oxidasas distintas se debe medir a continuación el ácido pristánico; si es normal, se trata probablemente de una deficiencia de acil-CoA oxidasa y si, por el contrario, el ácido pristánico está aumentado, indica una deficiencia de la proteína bifuncional, de la tiolasa o proteína x transportadora de colesterol (*sterol carrier protein x*, [SCPx]).

Cuando el cuadro clínico sugiere una CDPR o variantes con un defecto aislado en la síntesis de plasmalógenos, se empieza por determinar los plasmalógenos en eritrocitos o células mononucleares; si son normales, quedan excluidas dichas enfermedades; pero si son deficientes, se mide el ácido fitánico en plasma y si está aumentado se puede establecer el diagnóstico de CDPR. La normalidad sugiere una deficiencia aislada de síntesis de plasmalógenos.

En la enfermedad de Refsum del adulto, en la deficiencia de racemasa y en la deficiencia de SCPx es necesario determinar los ácidos fitánico y pristánico y en las dos últimas, además, los ácidos biliares.

La heterogeneidad clínica y bioquímica de los trastornos peroxisomales es evidente y requiere una revisión constante, por lo que según el paciente convendrá profundizar más en los estudios para determinar la extensión de la disfunción peroxisómica, mediante la realización de otros ensayos.

Cuando la sospecha es de X-ALD/AMN, una vez demostrada la alteración de los AGCML en suero, es útil investigar la expresión de la proteína ALDP mediante anticuerpos monoclonales en fibroblastos; la razón es que el 80% de las líneas celulares de pacientes con X-ALD son inmunonegativas para dicha proteína

Es posible el estudio genético en todas las enfermedades peroxisómicas, aunque a excepción de la XALD y la CDPR, el resto de enfermedades no presentan un fenotipo clínico o bioquímico específico que ayude a escoger el gen implicado (12 genes causantes). Por ello, el estudio molecular resulta complicado y costoso para estas enfermedades. Recientemente, se ha minimizado este problema por el desarrollo de un algoritmo de diagnóstico molecular *(Pex gene Screen)* y por métodos de biología celular y genética molecular.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 6-2 Características clínicas y bioquímicas de las enfermedades por alteración de los peroxisomas II

EDAD	TRASTORNOS	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Período neonatal	SZ, seudo-SZ CDPR, aciduria mevalónica ALDN, seudo-ALDN	Síndrome polimalformativo y dismorfismo (craneofacial, anomalías esqueléticas) Grave disfunción neurológica (hipotonía, convulsiones) Usualmente sólo neurológicos	Anomalías cromosómicas. EMH con afección fetal (p. ej., algunas enfermedades mitocondriales y lisosómicas). Trastornos neuromusculares (p. ej., miopatías congénitas) EMH con hipotonía/convulsiones (p. ej., trastornos del metabolismo intermediario) Trastornos metabólicos de la madre inductores de embriofetopatías (p. ej., alcohol, fenilcetonuria)
Primeros 6 meses de vida	ERI, ALDN, formas leves de SZ, CDPR atípicas, aciduria mevalónica y deficiencia de racemasa	Problemas hepatodigestivos. Fallo de crecimiento y osteoporosis Anomalías visuales (la mayoría de SZ fallece a esta edad) Colestasis neonatal	Trastornos con fallo de crecimiento (p. ej., síndromes malabsortivos, enfermedad celíaca, síndrome de glucoproteínas deficientes en hidratos de carbono) y con ictericia colestásica o fallo hepático (p. ej., tipo Niemann-Pick tipo C, tirosinemia tipo I). Íd. anteriores
Entre 6 meses y 4 años	ERI, ALDN, seudo-ALDN, SZ y CDPR supervivientes	Presentación neurológica (nistagmo, retraso psicomotor, alteraciones visuales/auditivas, cataratas, retinitis pigmentosa) Fallo de crecimiento. Osteoporosis (la mayoría de ALDN fallece a esta edad)	Síndromes de retraso de desarrollo y EMH (p. ej., síndromes de Joubert, Cockayne, Usher, Sjögren o Larssen-Kearn-Sayre, lipofuscinosis ceroide)
Por encima de los 4 años	X-ALD (fenotipo infantil, adolescente y enfermedad de Addison)	Cambios de comportamiento Deterioro intelectual Desmielinización cerebral	Enfermedades lisososómicas (p. ej., leucodistrofia metacromática, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, distrofia neuroaxonal [juvenil], lipofuscinosis ceroide [juvenil])
Edad adulta	X-ALD (cerebral) X-AMN Enfermedad de Refsum Deficiencia de racemasa Deficiencia en SCPx	Cambios de comportamiento Espinales Retinitis pigmentosa, neuropatía periférica y ataxia cerebelosa Neuropatía de predominio motor, ataxia cerebelosa y distonía	Esquizofrenia Esclerosis múltiple Ataxias cerebelosas Igual que el anterior y otras neuropatías sensitivo-motoras

ALDN: adrenoleucodistrofia neonatal; CDPR: condrodisplasia *punctata* rizomélica autosómica recesiva; EMH: enfermedades metabólicas hereditarias; ERI: enfermedad de Refsum infantil; SCPx: proteína x transportadora de colesterol; SZ: síndrome de Zellweger; X-ALD/AMN: adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía ligada al cromosoma X.

En general, para el *diagnóstico de heterocigotos* de las enfermedades peroxisómicas hay que acudir a los estudios de DNA. En los TBP es posible únicamente si se ha podido identificar la Pex implicada y la mutación causal. En la X-ALD, la determinación de los incrementos de AGCML en suero y fibroblastos permite la detección de un 85% de las heterocigotas obligadas; por tanto, la normalidad de este parámetro no excluye el estado de portador. El estudio del DNA permite el diagnóstico definitivo de las heterocigotas.

El *diagnóstico prenatal* es factible en todos los trastornos peroxisómicos. Siempre que se conozca la mutación familiar, la técnica del DNA es el método de elección Existe una considerable experiencia en Europa y en EE. UU., basada en centenares de casos, con respecto a los procedimientos bioquímicos más adecuados en el primer y segundo trimestre del embarazo. Las células amnióticas cultivadas y la biopsia de corion ofrecen un gran número de posibilidades para estudiar los AGCML, las enzimas u otras proteínas y, en general, todas aquellas investigaciones que pueden realizarse en fibroblastos de piel cultivados.

Para la mayoría de trastornos es posible asegurar el diagnóstico prenatal con doble metodología (personalmente lo consideramos altamente recomendable en el diagnóstico prenatal de X-ALD).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En los TBP es imposible restaurar el funcionamiento de todas las vías peroxisómicas alteradas, así como regenerar la biogénesis del orgánulo, puesto que el defecto genético concierne a proteínas básicas para dicho proceso. No obstante, se ha propuesto la administración continuada de ácido docosahexaenoico (DHA), ya que dicho compuesto, que es muy importante para las membranas neuronales y células fotorreceptoras de la retina, está drásticamente disminuido en los TBP; su administración debe monitorizarse cuidadosamente, porque su exceso introduce desequilibrios en el conjunto del metabolismo lipídico, que precisamente tiene numerosas deficiencias en estos pacientes. Por el momento la mejoría más evidente es la del estado nutricional; otros posibles beneficios son más difíciles de objetivar dada la heterogeneidad genética, celular y de presentación clínica de los TBP. El síndrome de Zellweger, así como la CDPR y variantes atípicas con PUFAS normales, no son candidatos a este tratamiento. En algunos pacientes con TBP con ácido fitánico muy elevado se ha intentado su reducción mediante plasmaféresis o modificación dietética, con algún resultado beneficioso.

En la X-ALD debe considerarse el tratamiento sintomático que incluye el control de la insuficiencia suprarrenal, con aplicación en caso necesario de los tratamientos sustitutivo, de la espasticidad (tanto farmacológico [baclofén] como fisioterapéutico) y de las crisis comiciales cuando aparecen, con fármacos antiepilépticos. En cuanto al tratamiento curativo/preventivo se han planteado diversas opciones: dieta, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), inmunodepresión y otras aproximaciones farmacológicas. La primera opción combina la restricción de la ingesta de alimentos con AGCML con la administración de una mezcla de glicerol trioleato/glicerol trierucato (GTO/GTE) en una proporción 4:1 (se denomina aceite de Lorenzo). Hoy día se recomienda exclusivamente en los individuos neurológicamente asintomáticos, con edades inferiores a los 10 años y no antes de

los 2 años de edad. La razón es que en un estudio colaborativo con 89 individuos asintomáticos, se observó que la reducción de AGCML se asociaba a un riesgo menor de desarrollar alteraciones en la RM. En el fenotipo AMN no se ha podido demostrar estadísticamente un enlentecimiento en la evolución del fenotipo ya de por sí de curso muy lento, pero en los pacientes con dieta ya iniciada y bien tolerada se recomienda proseguirla, ya que no se puede descartar que, a largo plazo, pudiera prevenir la aparición del componente inflamatorio cerebral que tardíamente se detecta en un 45% de los casos. El TPH ha demostrado efectos beneficiosos en pacientes, niños y adolescentes, con una incipiente inflamación cerebral en el transcurso de su seguimiento mediante RM. En pacientes para los que no se encuentra donante compatible se ha ensayado con éxito el autotransplante con células genéticamente corregidas, lo que hace de ellas una opción posible en las formas adultas cerebrales con una gran mortalidad en el TPH.

La administración de inmunodepresores (interferón, talidomida), para reducir o abolir la respuesta inflamatoria cerebral asociada al fenotipo infantil, o el empleo de 4-fenilbutirato y lovastatina, para reducir las concentraciones de AGCML y bloquear la inducción de citocinas inflamatorias en los astrocitos, microglia y macrófagos por esta última, no han tenido unos resultados alentadores.

Recientemente se ensayan terapias encaminadas a la sobreexpresión de la ALDR, proteína de gran homología con la ALDP y funciones redundantes, cuya sobreexpresión en el *knock out* para la XALD corrige clínica, bioquímica e histopatológicamente el fenotipo. En las formas del adulto, AMN y heterocigotas sintomáticas también se ensaya con inhibidores de las deacetilasas de histonas y antioxidantes que tienen un papel modulador de la respuesta inflamatoria de las células gliales y actúan en el control del estrés oxidativo, respectivamente.

Los logros en la terapia harán que se plantee en el futuro el cribado neonatal para esta enfermedad, técnicamente ya posible.

En lo que concierne a la terapia de otras enfermedades peroxisómicas resta por considerar la *hiperoxaluria primaria tipo I,* en la que el trasplante combinado de hígado y riñón ha dado resultados preliminares favorables, y la enfermedad de Refsum clásica, en la cual la reducción dietética del ácido fitánico, combinada con plasmaféresis si es necesario, mejora significativamente el cuadro.

La prevención de nuevos casos en las familias mediante el consejo genético a fin de que puedan acceder a opciones reproductivas informadas es fundamental, incluida la selección preimplantatoria de sexo fetal en el caso de la X-ALD o el diagnóstico preimplantacional. En la XALD, los estudios familiares son especialmente relevantes: a) por la característica transmisión en diagonal de la herencia ligada al cromosoma X, y b) para encontrar posibles pacientes todavía asintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Coll MJ, Palau N, Camps C, Ruiz M, Pàmpols T, Girós M. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) in Spain. Identification of 25 new mutations in the ABCD1 gene in 80 patients. Improvement of genetic counseling in 162 female relatives. Clin Genet 2005; 67: 418-424.

Girós ML, Gutiérrez-Solana LG, Pedrón M, Coll J, Pineda M, Campistol J et al. Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X: Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. URL disponible en: www.ae3com.eu

Girós ML, López Pisón J, Serrano ML, Sierra C, Toledo L, Pérez-Cerda C. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos peroxisomales del espectro Zellweger y de la condrodisplasia *punctata* rizomélica. URL disponible en: www.ae3com.eu

Pujol A, Ferrer I, Camps C, Metzger E, Hindelang C, Callizot N et al. Functional overlap between ABCD1(ALD) and ABCD2 (ALDR) transporters: a therapeutic target for X-Adrenoleukodystrophy. Hum Mol Genet 2004; 13: 2997-3006.

Alteraciones del tejido adiposo

A. Vidal-Puig

CAPÍTULO 7

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

En este capítulo se recogen varias enfermedades específicas del tejido adiposo, de etiopatogenia incierta y espectro clínico diverso.

LIPOMAS

Son tumores benignos, constituidos por adipocitos y localizados habitualmente en el tejido celular subcutáneo aunque también se pueden encontrar en órganos internos. Se observan en el 1% de la población y su etiología es desconocida, aunque se ha sugerido su asociación con traumatismos y la liberación de factores proadipogénicos. También se ha demostrado en lipomas solitarios la existencia de reordenamientos en el cromosoma 12 (fusión HMGA2-LPP).

Clínicamente, los lipomas del tejido adiposo son asintomáticos y se presentan como nódulos subcutáneos, blandos y de consistencia elástica, recubiertos por una piel normal y no adherida. Se localizan preferentemente en cuello, hombros, tercio superior de los brazos y muslos. Los lipomas no se malignizan y en el 10% de los casos son múltiples. Se han descrito asociados al síndrome de Gardner, a la neurofibromatosis y a lipomas del aparato respiratorio, digestivo y genitourinario. En estos casos su sintomatología es órgano-específica y está relacionada con obstrucción y hemorragia.

El *diagnóstico* suele ser clínico y su identificación fácil, aunque se recomienda la biopsia en casos de duda. Su diagnóstico diferencial más frecuente es con quistes sebáceos y abscesos. Su histología puede presentar patrones mixtos compatibles con angiolipomas y fibrolipomas. Estos están más vascularizados, aparecen a edades más tempranas y suelen ser dolorosos y de color azulado. Otro diagnóstico diferencial es la adiposis dolorosa o enfermedad de Dercum. Se caracteriza por el depósito de tejido adiposo, en el tejido celular subcutáneo para formar placas circunscritas y dolorosas localizadas en las extremidades inferiores. Se observa en mujeres obesas posmenopáusicas. Los depósitos grasos se acompañan de equimosis, pueden tener agregación familiar y se asocian a debilidad, cansancio, pérdida de peso y alteraciones psiquiátricas, que oscilan desde la inestabilidad emocional hasta la demencia.

El *tratamiento* quirúrgico de lipomas y angiolipomas, por resección o por liposucción, está indicado por razones estéticas, cuando existen dudas diagnósticas, cuando son sintomáticos y, en general, cuando son mayores de 5 cm.

LIPOMATOSIS SIMÉTRICA MÚLTIPLE

La lipomatosis simétrica múltiple (LSM), enfermedad de Madelung o síndrome de Launois-Bensaude, es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por la acumulación simétrica de tejido adiposo hiperplásico. Es poco frecuente (1:25 000), más típica en varones (1:15), más frecuente en el área mediterránea y en pacientes con antecedentes de alcoholismo. Su *etiopatogenia* es desconocida, con formas esporádicas y otras heredadas con carácter autosómico dominante.

Clínicamente se distinguen dos tipos. En el tipo I, la grasa se acumula sobre todo en cuello (cuello de Madelung), hombros y regiones supraclaviculares, para conferir al paciente un aspecto característico (fig. 7-1). El tejido adiposo puede ocupar el mediastino y plantear problemas de diagnóstico diferencial con las adenopatías y los tumores, fáciles de excluir con estudios de imagen. A veces, la infiltración mediastínica comprime la vena cava superior, el nervio laríngeo recurrente o la tráquea. El tipo II afecta al tejido subcutáneo de otras regiones del organismo, pero respeta el cuello y las porciones distales de los miembros, por lo que la apariencia clínica es similar a la de la obesidad simple, sin acúmulo profundo de grasa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los 2 años de edad. La razón es que en un estudio colaborativo con 89 individuos asintomáticos, se observó que la reducción de AGCML se asociaba a un riesgo menor de desarrollar alteraciones en la RM. En el fenotipo AMN no se ha podido demostrar estadísticamente un enlentecimiento en la evolución del fenotipo ya de por sí de curso muy lento, pero en los pacientes con dieta ya iniciada y bien tolerada se recomienda proseguirla, ya que no se puede descartar que, a largo plazo, pudiera prevenir la aparición del componente inflamatorio cerebral que tardíamente se detecta en un 45% de los casos. El TPH ha demostrado efectos beneficiosos en pacientes, niños y adolescentes, con una incipiente inflamación cerebral en el transcurso de su seguimiento mediante RM. En pacientes para los que no se encuentra donante compatible se ha ensayado con éxito el autotransplante con células genéticamente corregidas, lo que hace de ellas una opción posible en las formas adultas cerebrales con una gran mortalidad en el TPH.

La administración de inmunodepresores (interferón, talidomida), para reducir o abolir la respuesta inflamatoria cerebral asociada al fenotipo infantil, o el empleo de 4-fenilbutirato y lovastatina, para reducir las concentraciones de AGCML y bloquear la inducción de citocinas inflamatorias en los astrocitos, microglia y macrófagos por esta última, no han tenido unos resultados alentadores.

Recientemente se ensayan terapias encaminadas a la sobreexpresión de la ALDR, proteína de gran homología con la ALDP y funciones redundantes, cuya sobreexpresión en el *knock out* para la XALD corrige clínica, bioquímica e histopatológicamente el fenotipo. En las formas del adulto, AMN y heterocigotas sintomáticas también se ensaya con inhibidores de las deacetilasas de histonas y antioxidantes que tienen un papel modulador de la respuesta inflamatoria de las células gliales y actúan en el control del estrés oxidativo, respectivamente.

Los logros en la terapia harán que se plantee en el futuro el cribado neonatal para esta enfermedad, técnicamente ya posible.

En lo que concierne a la terapia de otras enfermedades peroxisómicas resta por considerar la *hiperoxaluria primaria tipo I,* en la que el trasplante combinado de hígado y riñón ha dado resultados preliminares favorables, y la enfermedad de Refsum clásica, en la cual la reducción dietética del ácido fitánico, combinada con plasmaféresis si es necesario, mejora significativamente el cuadro.

La prevención de nuevos casos en las familias mediante el consejo genético a fin de que puedan acceder a opciones reproductivas informadas es fundamental, incluida la selección preimplantatoria de sexo fetal en el caso de la X-ALD o el diagnóstico preimplantacional. En la XALD, los estudios familiares son especialmente relevantes: a) por la característica transmisión en diagonal de la herencia ligada al cromosoma X, y b) para encontrar posibles pacientes todavía asintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Coll MJ, Palau N, Camps C, Ruiz M, Pàmpols T, Girós M. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) in Spain. Identification of 25 new mutations in the ABCD1 gene in 80 patients. Improvement of genetic counseling in 162 female relatives. Clin Genet 2005; 67: 418-424.

Girós ML, Gutiérrez-Solana LG, Pedrón M, Coll J, Pineda M, Campistol J et al. Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X: Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. URL disponible en: www.ae3com.eu

Girós ML, López Pisón J, Serrano ML, Sierra C, Toledo L, Pérez-Cerda C. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos peroxisomales del espectro Zellweger y de la condrodisplasia *punctata* rizomélica. URL disponible en: www.ae3com.eu

Pujol A, Ferrer I, Camps C, Metzger E, Hindelang C, Callizot N et al. Functional overlap between ABCD1(ALD) and ABCD2 (ALDR) transporters: a therapeutic target for X-Adrenoleukodystrophy. Hum Mol Genet 2004; 13: 2997-3006.

Alteraciones del tejido adiposo

A. Vidal-Puig

CAPÍTULO 7

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

En este capítulo se recogen varias enfermedades específicas del tejido adiposo, de etiopatogenia incierta y espectro clínico diverso.

LIPOMAS

Son tumores benignos, constituidos por adipocitos y localizados habitualmente en el tejido celular subcutáneo aunque también se pueden encontrar en órganos internos. Se observan en el 1% de la población y su etiología es desconocida, aunque se ha sugerido su asociación con traumatismos y la liberación de factores proadipogénicos. También se ha demostrado en lipomas solitarios la existencia de reordenamientos en el cromosoma 12 (fusión HMGA2-LPP).

Clínicamente, los lipomas del tejido adiposo son asintomáticos y se presentan como nódulos subcutáneos, blandos y de consistencia elástica, recubiertos por una piel normal y no adherida. Se localizan preferentemente en cuello, hombros, tercio superior de los brazos y muslos. Los lipomas no se malignizan y en el 10% de los casos son múltiples. Se han descrito asociados al síndrome de Gardner, a la neurofibromatosis y a lipomas del aparato respiratorio, digestivo y genitourinario. En estos casos su sintomatología es órgano-específica y está relacionada con obstrucción y hemorragia.

El *diagnóstico* suele ser clínico y su identificación fácil, aunque se recomienda la biopsia en casos de duda. Su diagnóstico diferencial más frecuente es con quistes sebáceos y abscesos. Su histología puede presentar patrones mixtos compatibles con angiolipomas y fibrolipomas. Estos están más vascularizados, aparecen a edades más tempranas y suelen ser dolorosos y de color azulado. Otro diagnóstico diferencial es la adiposis dolorosa o enfermedad de Dercum. Se caracteriza por el depósito de tejido adiposo, en el tejido celular subcutáneo para formar placas circunscritas y dolorosas localizadas en las extremidades inferiores. Se observa en mujeres obesas posmenopáusicas. Los depósitos grasos se acompañan de equimosis, pueden tener agregación familiar y se asocian a debilidad, cansancio, pérdida de peso y alteraciones psiquiátricas, que oscilan desde la inestabilidad emocional hasta la demencia.

El *tratamiento* quirúrgico de lipomas y angiolipomas, por resección o por liposucción, está indicado por razones estéticas, cuando existen dudas diagnósticas, cuando son sintomáticos y, en general, cuando son mayores de 5 cm.

LIPOMATOSIS SIMÉTRICA MÚLTIPLE

La lipomatosis simétrica múltiple (LSM), enfermedad de Madelung o síndrome de Launois-Bensaude, es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por la acumulación simétrica de tejido adiposo hiperplásico. Es poco frecuente (1:25 000), más típica en varones (1:15), más frecuente en el área mediterránea y en pacientes con antecedentes de alcoholismo. Su *etiopatogenia* es desconocida, con formas esporádicas y otras heredadas con carácter autosómico dominante.

Clínicamente se distinguen dos tipos. En el tipo I, la grasa se acumula sobre todo en cuello (cuello de Madelung), hombros y regiones supraclaviculares, para conferir al paciente un aspecto característico (fig. 7-1). El tejido adiposo puede ocupar el mediastino y plantear problemas de diagnóstico diferencial con las adenopatías y los tumores, fáciles de excluir con estudios de imagen. A veces, la infiltración mediastínica comprime la vena cava superior, el nervio laríngeo recurrente o la tráquea. El tipo II afecta al tejido subcutáneo de otras regiones del organismo, pero respeta el cuello y las porciones distales de los miembros, por lo que la apariencia clínica es similar a la de la obesidad simple, sin acúmulo profundo de grasa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

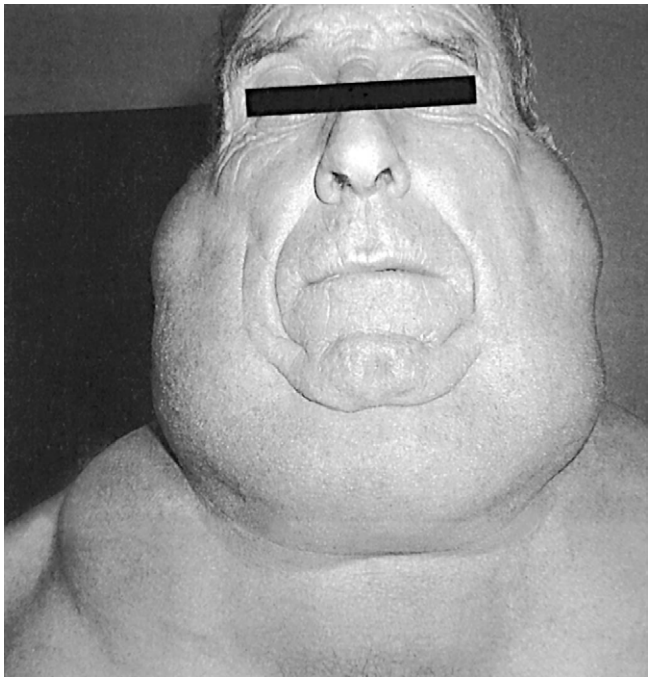


Figura 7-1 Paciente con lipomatosis simétrica múltiple. Obsérvese la llamativa acumulación bilateral de grasa en el cuello y en las regiones supraclaviculares, que constituye la imagen típica del cuello de Madelung. (Por cortesía del Dr. F. Pérez Jiménez, Hospital Reina Sofía de Córdoba.)

En la LSM se han descrito trastornos metabólicos como hiperuricemia, intolerancia a la glucosa, acidosis tubular renal e hipertrigliceridemia. Este aumento de los triglicéridos se debe al incremento de quilomicrones y VLDL y se acompaña de una elevación paradójica del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). Más rara es la presencia de neuropatía periférica desmielinizante, sensitiva, motora o autónoma, caracterizada por una atrofia distal crónica, distinta de la neuropatía axonal degenerativa y desmielinizante inducida por el alcohol. Otros trastornos, como la anemia macrocítica, la esteatosis y la cirrosis hepática, se atribuyen a la coexistencia del alcoholismo, si bien la evolución de la lipomatosis es independiente del curso evolutivo de la enfermedad hepática.

El *tratamiento* se limita a la resección del tejido adiposo o a la liposucción, indicado por razones estéticas o por la presencia de manifestaciones compresivas.

Existen otras formas en las que el depósito de tejido graso tiene lugar en estructuras internas. La forma mediastínica produce disnea, por compresión de las vías aéreas. En la forma abdominal puede aparecer un cuadro de seudoascitis, con distensión por el acúmulo graso, mientras que si afecta a la pelvis puede comprimir la vejiga y los uréteres, con hidronefrosis. En la lipomatosis epidural se comprimen la médula y las raíces sensitivas, con dolor radicular que requiere tratamiento quirúrgico. Estas lipomatosis son más frecuentes en los pacientes tratados con glucocorticoides y en el síndrome de Cushing.

LIPODISTROFIAS

Constituyen un conjunto heterogéneo de enfermedades caracterizadas por un defecto primario generalizado o parcial del tejido adiposo de origen congénito o adquirido. La masa del tejido adiposo está atrófica o presenta una distribución anormal. Entre sus manifestaciones clínicas más importantes se encuentran la resistencia a la insulina, asociación a diabetes mellitus, dislipidemia, hígado graso, acantosis *nigricans* y síndrome del ovario poliquístico. La gravedad de estos síntomas es directamente proporcional al grado de lipodistrofia. En la tabla 7-1 se muestran las características predominantes de los trastornos lipodistróficos más frecuentes.

LIPODISTROFIAS ADQUIRIDAS

Son más frecuentes que las hereditarias. Existen distintas formas con patogenia, fenotipo y personalidad clínica propios. De ellas, la más usual es la asociada a la infección por el HIV *(síndrome lipodistrófico asociado al HIV).*

El uso de fármacos antirretrovirales para tratar la infección por HIV-1 ha aumentado las expectativas de vida de estos pacientes. Sin embargo, estos tratamientos también se han asociado a efectos secundarios en el tejido adiposo que causan lipodistrofia y manifestaciones metabólicas hasta en un 40%-50% de los casos. La lipodistrofia afecta preferentemente al tejido adiposo subcutáneo (cara, extremidades y región glútea), mientras que se produce una acumulación de grasa en las regiones visceral y dorsocervical. Estos pacientes presentan dislipidemia, resistencia insulínica (RI), hipertrigliceridemia, aumento de LDL y disminución de colesterol-HDL, y aumento de riesgo cardiovascular. Los fármacos inhibidores de la proteasa tienen efectos en el tejido adiposo subcutáneo y comprometen la incorporación de glucosa y el proceso de adipogénesis. Sus efectos metabólicos sistémicos se deben a la lipotoxicidad inducida por el fracaso del tejido adiposo y a sus efectos en músculo e hígado, donde produce RI y causa defectos en el metabolismo de la glucosa. En el nivel molecular, estos fármacos interfieren la función mitocondrial y favorecen la acumulación de grasa. Además, la infección del virus *per se* podría facilitar el desarrollo de lipodistrofia. Estos pacientes presentan aumento graso en la región intraabdominal que podría contribuir a las alteraciones sistémicas metabólicas. En el tratamiento se debe replantear la sustitución de este tipo de fármacos y, si la atrofia es intensa, se pueden utilizar implantes e inyecciones de polímeros sintéticos. Para las formas con

Tabla 7-1 Características de las lipodistrofias más frecuentes

TIPO DE LIPODISTROFIA	HERENCIA	EDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Adquirida			
Asociada al HIV	No	Adultos	Atrofia en cara, brazos y piernas y exceso de grasa en cuello y abdomen
Parcial	No	Infancia y adolescencia	Atrofia en cara, cuello, brazos y tronco; las piernas están respetadas
Generalizada *(síndrome de Lawrence)*	No	Infancia y adolescencia	Pérdida generalizada de grasa con nódulos subcutáneos dolorosos, alteraciones autoinmunitarias y otros procesos
Localizadas	No	Variable	Pérdida de grasa de pequeñas áreas
Hereditaria			
Generalizada congénita *(síndrome de Berardinelli-Seip)*	Autosómica recesiva	Infancia	Grave falta de tejido adiposo desde el nacimiento
Parcial familiar (variedad de *Dunnigan*)	Autosómica dominante	Pubertad	Pérdida de grasa en brazos, piernas y tronco con respeto de cara y cuello
Mutaciones de *PPARg*	Autosómica dominante	Adultos	Pérdida grasa en brazos, piernas y cara

lipohipertrofia asociada se han utilizado metformina, hormona del crecimiento y cirugía plástica. Las alteraciones metabólicas se controlan con las pautas terapéuticas habituales.

Lipodistrofia parcial adquirida o síndrome de Barraquer-Simons

Se caracteriza por la pérdida simétrica del panículo adiposo en cara, cuello y parte superior del cuerpo. Afecta sobre todo al sexo femenino y tiene un carácter progresivo en sentido cefalocaudal con inicio en la infancia o adolescencia. Los enfermos adquieren un aspecto peculiar, con expresión de envejecimiento prematuro, arrugas muy marcadas, desaparición de la grasa de las mejillas, ojos hundidos y protrusión de los arcos cigomáticos y del mentón. Paradójicamente, el tejido adiposo de la región glútea y las piernas no se ve afectado e incluso suele encontrarse hipertrofiado. Este tipo de demarcación entre zonas con y sin tejido adiposo, según una distribución por dermatomas, sugiere la existencia de anomalías neurológicas o neurohormonales.

El síndrome no se suele asociar a una historia familiar de lipodistrofia, sino que parece guardar relación con enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, hipocomplementemia (C3) y glomerulonefritis membranoproliferativa. Su carácter esporádico y su asociación con caracteres secundarios sugieren su carácter multifactorial, incluido un componente de susceptibilidad genética. Los pacientes que desarrollan glomerulonefritis tienen un inicio más abrupto de la lipodistrofia. Las alteraciones metabólicas en este tipo de lipodistrofia no son muy frecuentes; se observa desarrollo de diabetes en aproximadamente el 10% de estos pacientes. La incidencia de enfermedad cardiovascular no parece estar aumentada. En relación con el componente genético, algunos de estos pacientes presentan mutaciones en el gen *LMNB2*. El tratamiento de la lipodistrofia parcial es meramente sintomático y poco satisfactorio.

Lipodistrofia generalizada adquirida o síndrome de Lawrence

No se han podido identificar alteraciones genéticas asociadas con este tipo de lipodistrofia. Por ello se han subclasificado, según sus características clínicas, en formas: a) asociadas a enfermedad autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide, anemia hemolítica, hepatitis crónica, cirrosis hepática y, sobre todo, dermatomiositis juvenil); b) asociadas a paniculitis, en las que se detecta un infiltrado inflamatorio por células multinucleadas y reacción granulomatosa, y c) idiopáticas (25%). Se identifica en la infancia y pubertad, tiene un carácter progresivo y afecta predominantemente a cara y extremidades. El tejido adiposo intraabdominal está afectado en grado variable, mientras que el retroorbital no se afecta. Es más frecuente en mujeres (3:1) aunque es posible que los varones estén menos diagnosticados.

Los pacientes presentan hiperfagia debido a las concentraciones bajas de leptina, y desarrollan un síndrome metabólico caracterizado por RI, hipoadiponectinemia, acantosis *nigricans,* diabetes, hígado graso, hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de HDL. Ocasionalmente se puede observar lipemia retiniana, xantomas eruptivos y pancreatitis recidivante. Además se asocia a ovario poliquístico (fig. 7-2). La prevalencia de diabetes e hipertrigliceridemia es mayor en las formas autoinmunitaria e idiopática que en la asociada a paniculitis. La *evolución* es grave y puede causar la muerte por hemorragia digestiva, varices esofágicas, pancreatitis y coma hepático. No existe un *tratamiento* eficaz, y se recomienda la restricción en el consumo de grasas, la administración de suplementos de triglicéridos de cadena media y el control de los procesos asociados, en especial de la diabetes mellitus.

Lipodistrofias localizadas

Forman un conjunto heterogéneo de procesos consistente en la pérdida circunscrita de grasa subcutánea. Hay algunas inducidas por la inyección subcutánea de insulina, glucocorticoides, antibióticos y preparaciones de dextrano ferroso. Existe una forma mecánica, la denominada lipodistrofia anular y semicircular, relacionada con microtraumas en relación con ciertos hábitos posturales. Los hallazgos histológicos sugieren que es una paniculitis traumática y la pérdida grasa ocurre en muslos, pantorrillas o abdomen. Una forma rara es la de distribución centrífuga abdominal infantil, habitualmente de países orientales, y a la que también se considera una forma de paniculitis. Más de la mitad se recupera de forma espontánea a lo largo de la vida.



Figura 7-2 Paciente con lipodistrofia generalizada. Obsérvese la presencia conjunta de atrofia de la grasa facial, con pérdida de los depósitos adipocitarios de las mejillas, junto a un aspecto acromegaloide. Cabe destacar la prominencia de los arcos supraciliares y la tosquedad global de los rasgos faciales.

LIPODISTROFIAS HEREDITARIAS

Incluyen varios síndromes de atrofia adiposa, poco frecuentes y de expresión clínica variable. Los recientes avances en el conocimiento de sus bases moleculares permiten gradualmente comprender su patogenia.

Lipodistrofia generalizada congénita

Lipodistrofia de Seip y Berardinelli. Es de herencia autosómica recesiva y su prevalencia es 1/10 millones de habitantes. Se han descrito dos tipos, 1 y 2, aunque no todos los pacientes pueden incluirse en estas categorías. El tipo 1 presenta mutaciones en el gen 1-acilglicerol-3-fosfato-*O*-aciltransferasa 2 *(AGPAT2),* enzima que cataliza la conversión del ácido lisofosfatídico en fosfatídico, y que afecta a la biosíntesis de triglicéridos y fosfoglicéridos y la diferenciación de adipocitos. El tipo 2 presenta mutaciones en el gen *BSCL2* que codifica la proteína seipina. La función de esta proteína no está bien definida, aunque parece regular la formación y estructura de la gotas lipídicas en el retículo endoplásmico. Otras formas de lipodistrofia generalizada se han asociado a mutantes en cav1 (caveolin 1) generalmente en pacientes de baja talla y al gen *PTRF (polymerase 1 and transcript release factor)* que codifica una proteína relacionada con la estabilización de las cavéolas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ambos tipos se caracterizan por la ausencia generalizada de grasa subcutánea, que suele hacerse evidente al nacimiento y afecta predominantemente a los miembros, el tronco, la cara y el cuello. La diferenciación entre los dos tipos es difícil, si bien el tipo 2 parece perder predominantemente el tejido adiposo de las zonas de contacto de palmas de las manos, plantas de los pies, órbitas y región periarticular. Las concentraciones de adiponectina parecen estar más elevadas en el tipo 2. Durante la infancia son características la hiperfagia debida a la disminución de leptina, la aceleración de la edad ósea y el crecimiento lineal, así como prominencia de la musculatura, venas periféricas y tiroides por la ausencia de tejido adiposo. Otras anomalías posiblemente relacionadas con el efecto trófico insulínico son las manifestaciones de seudoacromegalia y organomegalias con protrusión mandibular y aumento del tamaño de manos y pies. Asimismo, la hiperinsulinemia característica de estos pacientes puede facilitar el desarrollo de hiperandrogenismo (cliteromegalia, hirsutismo, acné, amenorrea y ovario poliquístico, para comprometer su capacidad reproductora). Otros procesos asociados incluyen miocardiopatía hipertrófica y alteraciones propias del síndrome metabólico. La dislipidemia puede ser intensa, por aumento de VLDL y quilomicrones, y ocasionar xantomas eruptivos y pancreatitis aguda. El hígado graso es habitual y a veces se desarrolla cirrosis hepática; también puede encontrarse esplenomegalia. Las concentraciones de leptina, adiponectina, SHBG e IGFBP1 son extremadamente bajas.

Lipodistrofia parcial familiar

Se han identificado varios tipos, caracterizados por la distribución anormal del tejido adiposo y una disminución de la masa grasa total:

Lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan. Tiene una prevalencia de menos de un caso por 15 millones de habitantes y se han descrito varios tipos de herencia. La forma molecular más común presenta mutaciones en el gen *LMNA* que codifica la proteína nuclear Lamin A/C. Estudios moleculares han demostrado que estos mutantes afectan a la actividad de SREBP1, un factor de transcripción relacionado con los procesos de lipogénesis/adipogénesis. Esta lipodistrofia se caracteriza por ser menos grave que la generalizada, hacerse aparente durante la pubertad y afectar predominantemente a las extremidades y la zona glútea, con aumento del depósito graso en cuello y cara. Por sus características anatómicas resulta más evidente en la mujer que en el varón. Estos pacientes presentan acantosis *nigricans,* alteraciones metabólicas de distinta gravedad proporcional a la pérdida grasa, como dislipidemia, insulinorresistencia y diabetes. Otras complicaciones típicamente asociadas a lipotoxicidad incluyen esteatosis hepática y enfermedad cardiovascular. Un aspecto no resuelto dado el carácter ubicuo de esta proteína es la atrofia de depósitos grasos específicos, así como el hecho de que distintas mutaciones en el mismo gen producen fenotipos diversos.

Lipodistrofia parcial familiar tipo 3 (FPLD3). Se debe a mutaciones dominantes negativas en el gen *PPARg,* un factor de transcripción relacionado con adipogénesis y sensibilidad insulínica expresado en el tejido adiposo, los macrófagos y otros tejidos. No está establecido el motivo por el que estas mutaciones sólo afectan a unos depósitos grasos específicos. En cuanto a su cuadro clínico, estos pacientes desarrollan pérdida de grasa, predominantemente en el compartimento subcutáneo en piernas, cara y brazos, y se asocia un cuadro metabólico caracterizado por resistencia insulínica, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia y síndrome de ovario poliquístico.

Lipodistrofia asociada a displasia mandibuloacral. Producida por mutaciones en el gen *ZMPSTE24,* que codifica una metaloproteinasa que procesa la maduración de proteína Lamina A. Su herencia es autosómica recesiva, en la que distintos patrones de lipodistrofia se asocian a varias manifestaciones displásicas, como hipoplasia mandibular y clavicular, acrosteólisis, anomalías dentales, contracturas articulares, alopecia o atrofia cutánea. El patrón lipodistrófico es variable y a veces existen manifestaciones metabólicas típicas de la resistencia a la insulina. Otras formas de lipodistrofia parcial hereditaria se han relacionado con el gen del AKT2 y CIDEC (una proteína de las gotas lipídicas).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Capeau J, Magré J, Caron-Debarle M, Lagathu C, Antoine B, Béréziat V et al. Adipose Tissue Development. Human Lipodystrophies: Genetic and Acquired Diseases of Adipose Tissue. En: Pénicaud L, edit. Adipose Tissue Development: From Animal Models to Clinical Conditions. Basel: Karger. Endocr Dev 2010; 19: 1-20.

Hegele R, Joy TR, Al-Attar Sa, Rutt BK. Lipodystrophies: Windows on adipose biology and metabolism. J Lipid Res 2007; 48: 1433-1444.

Huang-Doran I, Sleigh A, Rochford JJ, O'Rahilly S, Savage DB. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. J Endocrinol 2010; 207: 245-255.

Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic Syndromes of Severe Insulin Resistance. Endocr Rev 2011; 32: 498-514.

Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas

J. Pedro-Botet Montoya, L. Masana Marín, R. Carmena Rodríguez

CAPÍTULO 8

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS*

Las lipoproteínas plasmáticas son unas macromoléculas cuya función es empaquetar los lípidos insolubles en el medio acuoso del plasma y transportarlos desde el intestino y el hígado a los tejidos periféricos y, desde estos, devolver el colesterol al hígado para su eliminación del organismo en forma de ácidos biliares. Las lipoproteínas constituyen un sistema polidisperso y heterogéneo de partículas de morfología casi esférica que tienen un núcleo central hidrófobo formado por lípidos no polares, es decir, colesterol esterificado y triglicéridos, y por una capa superficial más hidrófila que contiene colesterol no esterificado, fosfolípidos y unas proteínas específicas denominadas apolipoproteínas o apoproteínas. Las apoproteínas no sólo desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la estructura de la partícula lipoproteica, sino que también intervienen en su metabolismo, ya que actúan como activadoras e inhibidoras de enzimas, transfieren lípidos de unas partículas a otras o interaccionan con receptores celulares específicos.

Las partículas lipoproteicas se diferencian entre sí por la distinta proporción de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos que contienen, así como por las diferentes apoproteínas integradas en su estructura. Aunque el espectro de las lipoproteínas plasmáticas es un *continuum,* se clasifican de acuerdo con su densidad específica en quilomicrones (inferior a 0,93 kg/L) que en condiciones fisiológicas sólo se encuentran en el plasma después de una comida grasa, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, del inglés *very-low density lipoproteins;* d: 0,93-1,006 kg/L), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, *intermediate-density lipoproteins;* d: 1,006-1,019 kg/L), lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins;* d: 1,19-1,063 kg/L), lipoproteína (a) o Lp(a) (d: 1,040-1,130 kg/L) y lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoproteins;* d: 1,063-1,210 kg/L).

*J. Pedro-Botet Montoya

Ambos tipos se caracterizan por la ausencia generalizada de grasa subcutánea, que suele hacerse evidente al nacimiento y afecta predominantemente a los miembros, el tronco, la cara y el cuello. La diferenciación entre los dos tipos es difícil, si bien el tipo 2 parece perder predominantemente el tejido adiposo de las zonas de contacto de palmas de las manos, plantas de los pies, órbitas y región periarticular. Las concentraciones de adiponectina parecen estar más elevadas en el tipo 2. Durante la infancia son características la hiperfagia debida a la disminución de leptina, la aceleración de la edad ósea y el crecimiento lineal, así como prominencia de la musculatura, venas periféricas y tiroides por la ausencia de tejido adiposo. Otras anomalías posiblemente relacionadas con el efecto trófico insulínico son las manifestaciones de seudoacromegalia y organomegalias con protrusión mandibular y aumento del tamaño de manos y pies. Asimismo, la hiperinsulinemia característica de estos pacientes puede facilitar el desarrollo de hiperandrogenismo (cliteromegalia, hirsutismo, acné, amenorrea y ovario poliquístico, para comprometer su capacidad reproductora). Otros procesos asociados incluyen miocardiopatía hipertrófica y alteraciones propias del síndrome metabólico. La dislipidemia puede ser intensa, por aumento de VLDL y quilomicrones, y ocasionar xantomas eruptivos y pancreatitis aguda. El hígado graso es habitual y a veces se desarrolla cirrosis hepática; también puede encontrarse esplenomegalia. Las concentraciones de leptina, adiponectina, SHBG e IGFBP1 son extremadamente bajas.

Lipodistrofia parcial familiar

Se han identificado varios tipos, caracterizados por la distribución anormal del tejido adiposo y una disminución de la masa grasa total:

Lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan. Tiene una prevalencia de menos de un caso por 15 millones de habitantes y se han descrito varios tipos de herencia. La forma molecular más común presenta mutaciones en el gen *LMNA* que codifica la proteína nuclear Lamin A/C. Estudios moleculares han demostrado que estos mutantes afectan a la actividad de SREBP1, un factor de transcripción relacionado con los procesos de lipogénesis/adipogénesis. Esta lipodistrofia se caracteriza por ser menos grave que la generalizada, hacerse aparente durante la pubertad y afectar predominantemente a las extremidades y la zona glútea, con aumento del depósito graso en cuello y cara. Por sus características anatómicas resulta más evidente en la mujer que en el varón. Estos pacientes presentan acantosis *nigricans,* alteraciones metabólicas de distinta gravedad proporcional a la pérdida grasa, como dislipidemia, insulinorresistencia y diabetes. Otras complicaciones típicamente asociadas a lipotoxicidad incluyen esteatosis hepática y enfermedad cardiovascular. Un aspecto no resuelto dado el carácter ubicuo de esta proteína es la atrofia de depósitos grasos específicos, así como el hecho de que distintas mutaciones en el mismo gen producen fenotipos diversos.

Lipodistrofia parcial familiar tipo 3 (FPLD3). Se debe a mutaciones dominantes negativas en el gen *PPARg,* un factor de transcripción relacionado con adipogénesis y sensibilidad insulínica expresado en el tejido adiposo, los macrófagos y otros tejidos. No está establecido el motivo por el que estas mutaciones sólo afectan a unos depósitos grasos específicos. En cuanto a su cuadro clínico, estos pacientes desarrollan pérdida de grasa, predominantemente en el compartimento subcutáneo en piernas, cara y brazos, y se asocia un cuadro metabólico caracterizado por resistencia insulínica, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia y síndrome de ovario poliquístico.

Lipodistrofia asociada a displasia mandibuloacral. Producida por mutaciones en el gen *ZMPSTE24,* que codifica una metaloproteinasa que procesa la maduración de proteína Lamina A. Su herencia es autosómica recesiva, en la que distintos patrones de lipodistrofia se asocian a varias manifestaciones displásicas, como hipoplasia mandibular y clavicular, acrosteólisis, anomalías dentales, contracturas articulares, alopecia o atrofia cutánea. El patrón lipodistrófico es variable y a veces existen manifestaciones metabólicas típicas de la resistencia a la insulina. Otras formas de lipodistrofia parcial hereditaria se han relacionado con el gen del AKT2 y CIDEC (una proteína de las gotas lipídicas).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Capeau J, Magré J, Caron-Debarle M, Lagathu C, Antoine B, Béréziat V et al. Adipose Tissue Development. Human Lipodystrophies: Genetic and Acquired Diseases of Adipose Tissue. En: Pénicaud L, edit. Adipose Tissue Development: From Animal Models to Clinical Conditions. Basel: Karger. Endocr Dev 2010; 19: 1-20.

Hegele R, Joy TR, Al-Attar Sa, Rutt BK. Lipodystrophies: Windows on adipose biology and metabolism. J Lipid Res 2007; 48: 1433-1444.

Huang-Doran I, Sleigh A, Rochford JJ, O'Rahilly S, Savage DB. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. J Endocrinol 2010; 207: 245-255.

Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic Syndromes of Severe Insulin Resistance. Endocr Rev 2011; 32: 498-514.

Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas

J. Pedro-Botet Montoya, L. Masana Marín, R. Carmena Rodríguez

CAPÍTULO 8

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS*

Las lipoproteínas plasmáticas son unas macromoléculas cuya función es empaquetar los lípidos insolubles en el medio acuoso del plasma y transportarlos desde el intestino y el hígado a los tejidos periféricos y, desde estos, devolver el colesterol al hígado para su eliminación del organismo en forma de ácidos biliares. Las lipoproteínas constituyen un sistema polidisperso y heterogéneo de partículas de morfología casi esférica que tienen un núcleo central hidrófobo formado por lípidos no polares, es decir, colesterol esterificado y triglicéridos, y por una capa superficial más hidrófila que contiene colesterol no esterificado, fosfolípidos y unas proteínas específicas denominadas apolipoproteínas o apoproteínas. Las apoproteínas no sólo desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la estructura de la partícula lipoproteica, sino que también intervienen en su metabolismo, ya que actúan como activadoras e inhibidoras de enzimas, transfieren lípidos de unas partículas a otras o interaccionan con receptores celulares específicos.

Las partículas lipoproteicas se diferencian entre sí por la distinta proporción de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos que contienen, así como por las diferentes apoproteínas integradas en su estructura. Aunque el espectro de las lipoproteínas plasmáticas es un *continuum,* se clasifican de acuerdo con su densidad específica en quilomicrones (inferior a 0,93 kg/L) que en condiciones fisiológicas sólo se encuentran en el plasma después de una comida grasa, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, del inglés *very-low density lipoproteins;* d: 0,93-1,006 kg/L), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, *intermediate-density lipoproteins;* d: 1,006-1,019 kg/L), lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins;* d: 1,19-1,063 kg/L), lipoproteína (a) o Lp(a) (d: 1,040-1,130 kg/L) y lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoproteins;* d: 1,063-1,210 kg/L).

*J. Pedro-Botet Montoya

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS*

TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS EXÓGENOS

Los triglicéridos de la grasa de la dieta son hidrolizados en la luz intestinal por la lipasa pancreática para formar ácidos grasos y 2-monoglicéridos. Junto al colesterol de origen alimentario y biliar y ácidos biliares se integran en micelas que facilitarán su absorción. El colesterol penetra en el enterocito a través de un transportador específico de membrana, el Nieman Pick C1 Like 1 (NPC1L1).

En el enterocito se forman triglicéridos y el colesterol, por acción de la acilcoenzima A-colesterol-aciltransferasa (ACAT), se esterifica. Las moléculas de colesterol no esterificadas son expulsadas a la luz intestinal a través de ATP *binding cassette* (ABC)G5/G8. Los triglicéridos, el colesterol esterificado, la apolipoproteína B48 y otras (apo-A_{II}, apo-A_{IV} y apo-C) se integran en los quilomicrones. Estos se secretan al sistema linfático a partir del cual alcanzan el conducto torácico y, finalmente, el torrente circulatorio. En este recorrido pierden apo-A_I y A_{IV} y adquieren apo-C, especialmente apo-C_{II}, cofactor de la lipoproteín-lipasa (LPL), y apo-E, necesaria para su interacción con los receptores de las células hepáticas. Los quilomicrones maduros circulantes entrarán en contacto con la LPL, una enzima fijada en la membrana de las células del endotelio capilar de ciertos tejidos como el adiposo, el muscular y otros. Su acción consiste en hidrolizar los triglicéridos de los quilomicrones, lo que permite que los ácidos grasos derivados de ellos penetren en el tejido adiposo y en el tejido muscular para el almacenamiento y producción de energía. Las partículas residuales finalizan su etapa metabólica en el hígado, internalizadas a través de la denominada proteína relacionada con el receptor LDL (LRP) que se une a la apo-E (fig. 8-1).

*L. Masana Marín

TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS ENDÓGENOS

En el hepatocito, los ácidos grasos que no siguen la vía oxidativa pasan a formar triglicéridos que, junto a ésteres de colesterol, forman las VLDL; para ello se precisa la síntesis de apoproteínas, B100, C y E. Las VLDL alcanzan el torrente circulatorio, donde ceden apo-C y apo-E a las HDL e interaccionan, al igual que los quilomicrones, con la LPL. Esta enzima provoca la deslipidación de la partícula, de lo que resulta una partícula de menor tamaño denominada IDL. Las IDL pueden internalizarse directamente por los hepatocitos o bien dar origen a las LDL mediante la intervención de la lipasa hepática. Las LDL son muy ricas en ésteres de colesterol y contienen una única molécula de apo-B100. La regulación de la síntesis de LDL es muy compleja e intervienen factores ambientales, fundamentalmente dietéticos, y genéticos. La función básica de las LDL es transportar colesterol a los tejidos periféricos y también al hígado, donde se catabolizan (v. fig. 8-1). Las LDL interaccionan con dichas células mediante un receptor altamente específico, el receptor LDL o de apo-B100/E (v. más adelante Hipercolesterolemia familiar). Factores dietéticos, endocrinológicos, farmacológicos y genéticos pueden modificar la expresión y, por consiguiente, la actividad del receptor LDL. El receptor LDL es una proteína transmembrana que se une a la apo-B100, tras lo cual se internaliza toda la partícula LDL y se libera el colesterol en el interior de la célula para ejercer la regulación del metabolismo endógeno del mismo (fig. 8-2). De forma paralela a la síntesis del receptor LDL se sintetiza la enzima PCSK9, un mecanismo de autocontrol, que inhibe el receptor LDL. Mutaciones asociadas a una ganancia de función son causa de hipercolesterolemia y viceversa. Las LDL pueden sufrir catabolismo por otras vías independientes a las del receptor LDL que adquieren importancia en ciertas circunstancias patológicas.

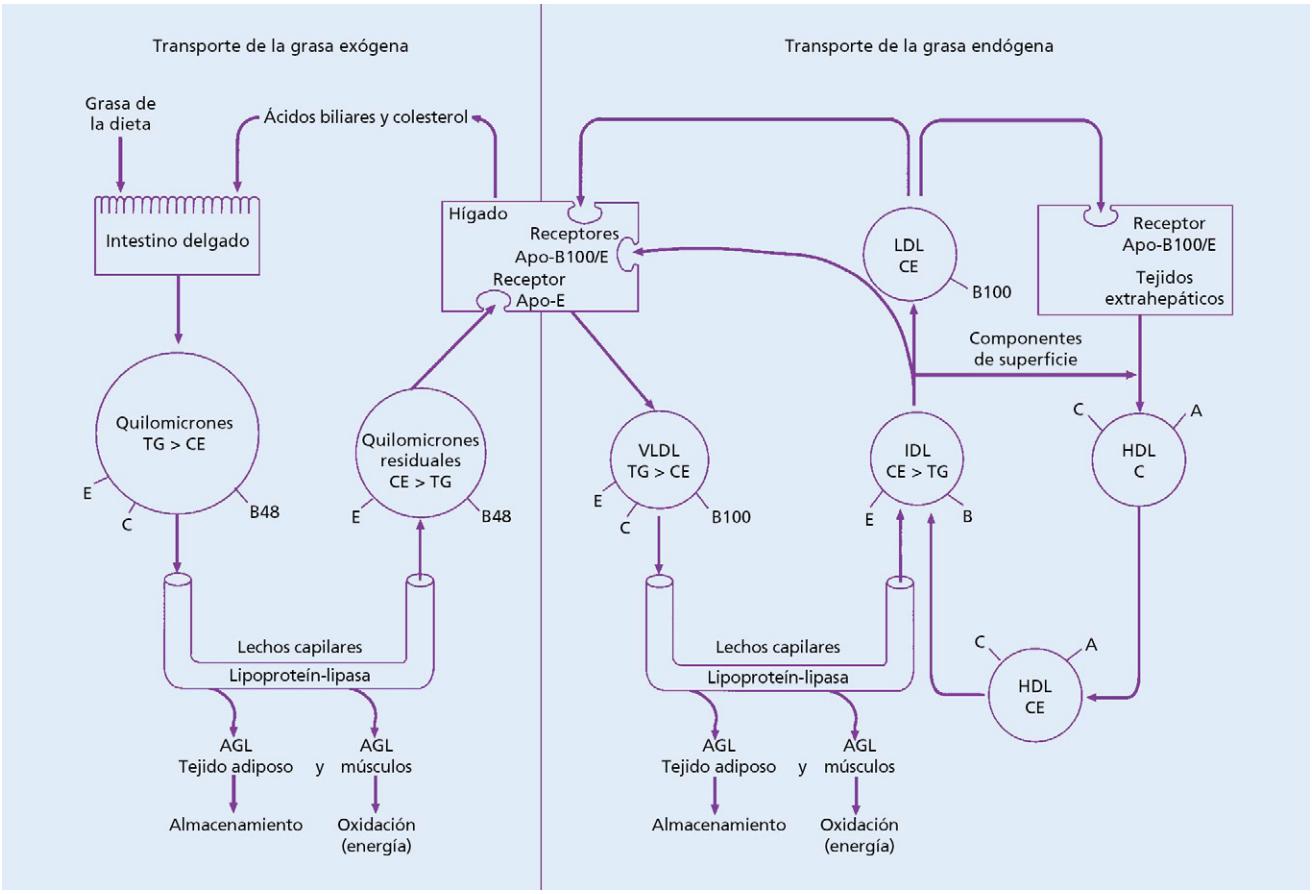


Figura 8-1 Esquema del transporte de la grasa de procedencia exógena y endógena. AGL: ácidos grasos libres; CE: colesterol esterificado; E, C, A, B: apoproteínas; TG: triglicéridos. (Modificada de M. Brown y J. Goldstein, 1983.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

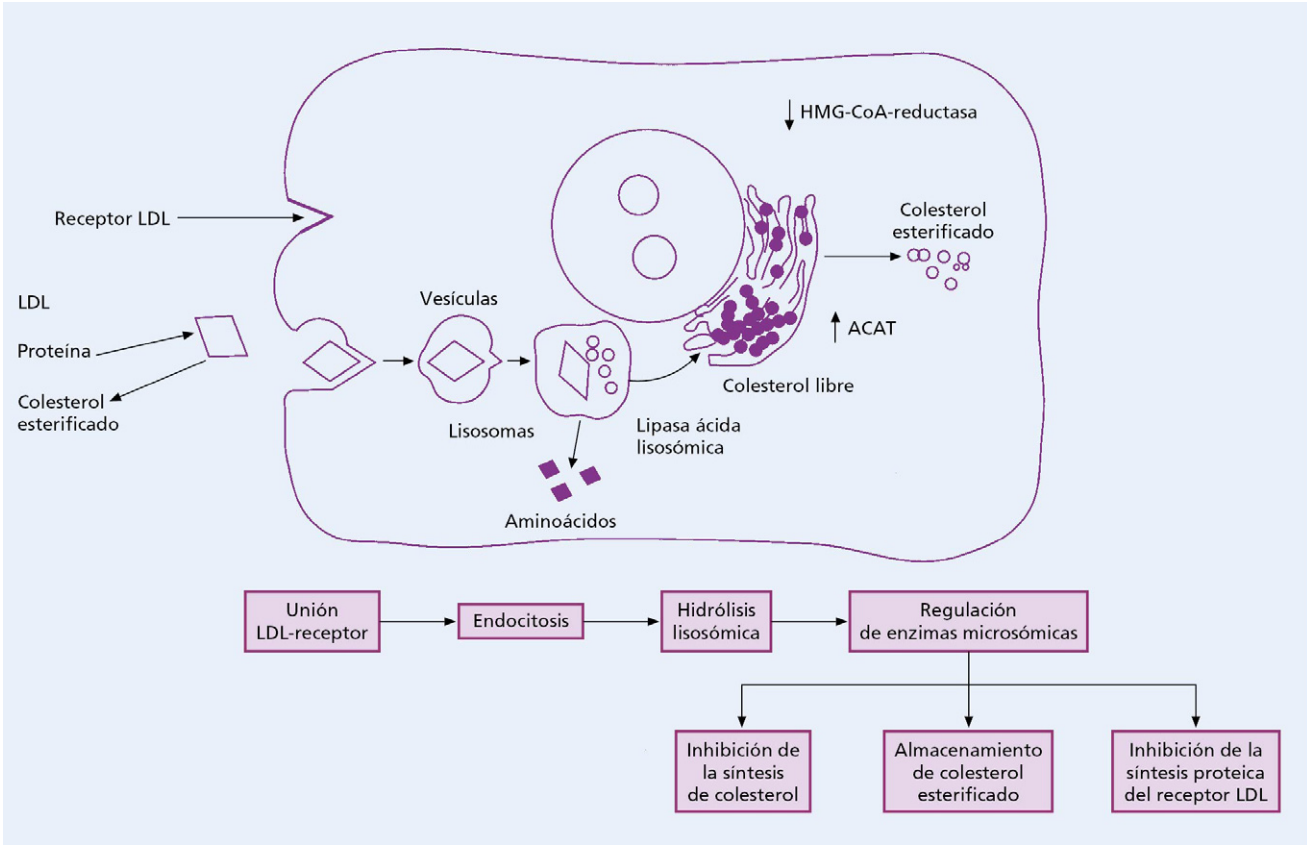


Figura 8-2 Vía metabólica de las LDL en fibroblastos humanos. ACAT: acilcoenzima A-colesterol-aciltransferasa; HMG-CoA: hidroximetilglutaril-coenzima A. (Modificada de Brown y J. Goldstein, 1976.)

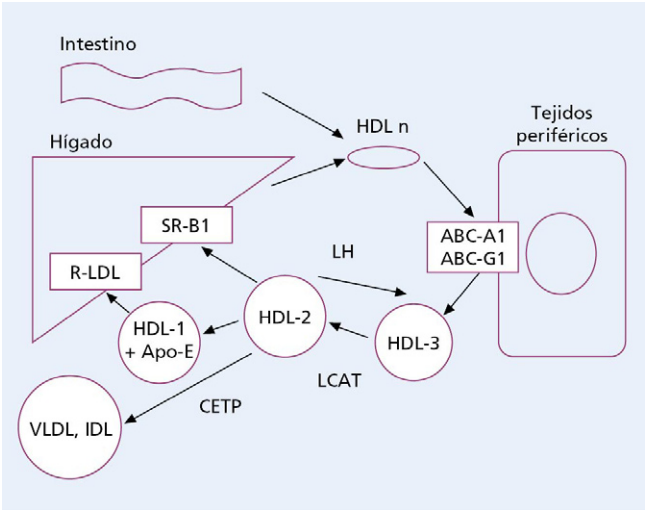


Figura 8-3 Transporte del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado (v. explicación en el texto).

TRANSPORTE CENTRÍPETO DE COLESTEROL

El transporte desde los tejidos periféricos al hígado se denomina centrípeto y está mediado principalmente por las HDL (fig. 8-3). Las HDL nacientes adsorben colesterol de las membranas celulares a través de la acción de la ATP *binding cassette* tipo A1 (ABC A1). Por acción de la lecitín-colesterol-aciltransferasa (LCAT) se esterifica el colesterol. Las partículas circulantes más densas se denominan HDL_3. Estas también absorben colesterol de los tejidos periféricos a través de ABCG1. Con la incorporación de más ésteres de colesterol por la acción continuada de la LCAT, se convierten en HDL_2. Las HDL_2, como ya se ha mencionado, transfieren ésteres de colesterol a otras partículas lipoproteicas; para ello es de gran importancia la acción de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (PTEC), y a cambio reciben triglicéridos. También transfieren ésteres de colesterol a células de tejidos esteroidogénicos y al hígado mediante la interacción con receptores específicos como SR B1. Múltiples estudios epidemiológicos muestran una relación inversa entre las concentraciones del colesterol de las HDL y la predisposición a sufrir ateromatosis coronaria.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Las alteraciones cuantitativas son las mejor conocidas y de las que se dispone de mayor número de evidencias que las asocian a la predisposición a padecer ciertas enfermedades, especialmente vasculares; sin embargo, cada vez se dispone de más datos que demuestran que incluso las concentraciones de lípidos consideradas dentro del intervalo de la normalidad pueden asociarse a alteraciones en la composición relativa de las partículas lipoproteicas o a acumulación de ciertas subclases de lipoproteínas que pueden tener trascendencia clínica en cuanto a la predisposición a enfermedad vascular, como puede ser el predominio de LDL pequeñas y densas y las concentraciones elevadas de Lp(a) o de apo-B. No existen cifras umbral de concentraciones de colesterol y triglicéridos que permitan separar la normalidad de la anormalidad. Las cifras aconsejables, más que normales, para la población general son *colesterol total inferior a 200 mg/dL (5,2 mmol/L)* y *triglicéridos inferiores a 150 mg/dL (1,7 mmol/L)* (v. más adelante Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipemias). Las tablas 8-1 y 8-2 muestran la clasificación básica de las hiperlipemias según los lípidos y lipoproteínas acumulados en plasma.

El siguiente paso en la clasificación de las hiperlipemias es su diferenciación etiopatogénica. En este sentido, la primera distinción debe establecerse entre las formas *primarias* y las *secundarias,* donde estas últimas son aquellas en que el aumento en la concentración lipídica

Tabla 8-1 Clasificación de las hiperlipoproteínas (OMS, 1970)

TIPO	LIPOPROTEÍNA ACUMULADA	HIPERLIPEMIA PREDOMINANTE
I	Quilomicrones	Hipertrigliceridemia
IIA	LDL	Hipercolesterolemia
IIB	LDL y VLDL	Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
III	IDL	Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
IV	VLDL	Hipertrigliceridemia
V	Quilomicrones y VLDL	Hipertrigliceridemia

Tabla 8-2 Clasificación terapéutica básica de las hiperlipemias

TIPO	COLESTEROL TOTAL	TRIGLICÉRIDOS
Hipercolesterolemia	>200 mg/dL (5,2 mmol/L)	<200 mg/dL (2,3 mmol/L)
Hiperlipemia mixta	>200 mg/dL (5,2 mmol/L)	>200 mg/dL (2,3 mmol/L)
Hipertrigliceridemia	<200 mg/dL (2,3 mmol/L)	>200 mg/dL (5,2 mmol/L)

Tabla 8-3 Clasificación de las hiperlipoproteinemias según su etiopatogenia y su base metabólica

ENTIDAD	ETIOPATOGENIA	BASE METABÓLICA
Hipercolesterolemia familiar	Mutación del receptor LDL	↓ catabolismo LDL ↑ síntesis LDL
	Mutación *PCSK9*	
Apoproteína B100 defectuosa familiar	Mutación del gen *APO-B* por afección del residuo 3500 de la apo-B	↓ catabolismo LDL ↓ interacción LDL-receptor
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	Mutación *LDLRAP1* (ARH)	↓ catabolismo LDL
Hipercolesterolemia poligénica	Multifactorial, genética y ambiental	↓ catabolismo, ↑ síntesis LDL
Hiperlipemia familiar combinada	Desconocida	↑ síntesis apo-B
Disbetalipoproteinemia tipo III	Fenotipo apo-$E_{2/2}$	↓ catabolismo IDL
	Otras mutaciones de la apo-E	
Déficit de LPL	Mutaciones del gen *LPL*	↓ catabolismo quilomicrones
Déficit de apo-C_{II}	Mutaciones del gen *APO-C_{II}*	↓ catabolismo quilomicrones
Hipertrigliceridemia familiar moderada	Desconocida	↓ catabolismo VLDL
Hipertrigliceridemia familiar grave (tipo V familiar)	Desconocida. Defectos de Apo-AV; GPIHBP1; LMF1 En ciertos casos, defectos de la LPL	↓ catabolismo quilomicrones y VLDL ↑ síntesis quilomicrones y VLDL

LPL: lipoproteín-lipasa.

Tabla 8-4 Clasificación de las hiperlipoproteinemias primarias

ENTIDAD	PREVALENCIA
Hipercolesterolemias primarias	
Hipercolesterolemia familiar	
Heterocigota	1/500
Homocigota	1/1 000 000
Apoproteína B100 defectuosa familiar	Probablemente 1/500
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	Muy rara
Hipercolesterolemia poligénica	Probablemente 2/100
Hiperlipemia familiar combinada	1/100
Hiperalfalipoproteinemia familiar	–
Hiperlipemias mixtas	
Disbetalipoproteinemia familiar (tipo III)	1/10 000
Hiperlipemia familiar combinada	1/100
Hiperlipemia mixta esporádica	–
Hipertrigliceridemias primarias	
Déficit de lipoproteín-lipasa	1/1 000 000
Déficit de apo-C_{II}	Probablemente 1/1 000 000
Hipertrigliceridemia familiar (moderada)	1/100
Hipertrigliceridemia familiar grave (tipo V)	–
Hiperlipemia familiar combinada	1/100
Hipertrigliceridemia esporádica	–

no se debe a la presencia de alteraciones propias en el metabolismo lipoproteico. Sin embargo, se debe tener presente que, dada la frecuencia de las alteraciones lipoproteicas, es común su coexistencia. En la tabla 8-3 se indica la clasificación de las hiperlipoproteinemias primarias y su mecanismo patogénico. En la tabla 8-4 se expone la clasificación de los trastornos específicos causantes de hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias e hiperlipemias mixtas primarias. Desde el punto de vista clínico es importante precisar el diagnóstico de las dislipemias, por cuanto que las diversas entidades pueden implicar tratamientos, evoluciones y pronósticos distintos, al mismo tiempo que la detección de formas familiares permite la identificación temprana de individuos afectos.

HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMARIAS

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Concepto

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica dominante, debida a mutaciones del gen del receptor de las LDL (o apo-B100/E), lo que provoca su alteración funcional y, en consecuencia, la acumulación de LDL en el plasma. Es la enfermedad monogénica más frecuente.

Etiología

La causa de esta hipercolesterolemia es una alteración funcional del receptor LDL secundaria a mutaciones en el gen que codifica su síntesis. Se han descrito mutaciones con ganancia de función en la proteína PCSK9, encargada de la hidrólisis del receptor, que causan cuadros clínicos y metabólicos indistinguibles. El receptor LDL es una proteína ubicada en la membrana de la mayoría de las células del organismo. Tiene 839 aminoácidos, que se subdividen en cinco zonas o dominios estructuralmente distintos (fig. 8-4). El gen del receptor LDL se halla en la porción distal del brazo corto del cromosoma 19 (p13.1-p13.3) y está estructurado en 18 exones y sus correspondientes 17 intrones, en una disposición paralela a la de los dominios proteicos (fig. 8-5). Se han descrito más de 1000 mutaciones del gen que derivan en alteraciones funcionales del receptor y se manifiestan con cuadros clínicos prácticamente idénticos, si bien en algunos casos puede variar la intensidad de su expresión o la respuesta terapéutica. Algunas de dichas mutaciones son más frecuentes en unas áreas geográficas que en otras. En la tabla 8-5 se clasifican las distintas mutaciones en cinco clases funcionales.

Se deben distinguir las formas heterocigotas de las homocigotas. La prevalencia de los pacientes heterocigotos se estima en 1/500 individuos de la población general y en alrededor de 1/20 supervivientes

SECCIÓN I

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

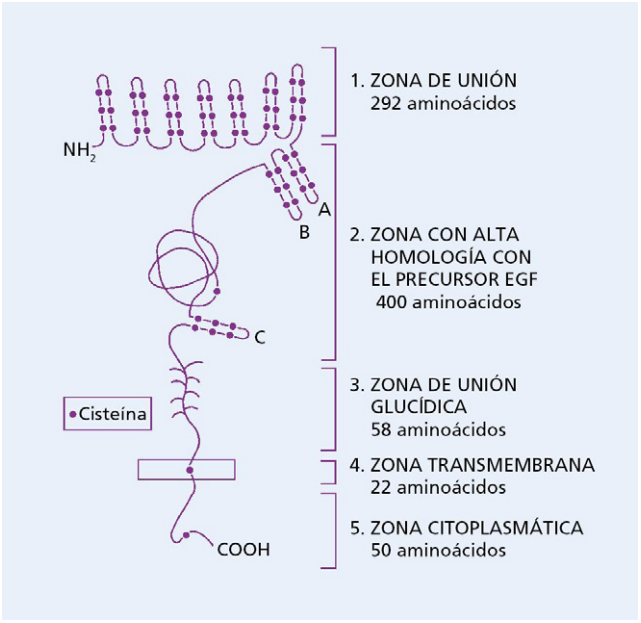


Figura 8-4 Modelo de la estructura del receptor LDL (apo-B100/E). EGF: factor de crecimiento epidérmico.

de un infarto de miocardio prematuro, antes de los 55 años. Los homocigotos son menos frecuentes y se calcula que su prevalencia es de 1/1 000 000 de recién nacidos.

Patogenia

Los pacientes heterocigotos expresan alrededor de la mitad de los receptores que los individuos normales, mientras que en los homocigotos su actividad prácticamente no se detecta. Diariamente se produce el catabolismo del 45% del total de partículas LDL. En los pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar heterocigota este catabolismo se reduce a la mitad y en los homocigotos es inferior al 5%. La carencia de receptores también altera la captación de IDL por los hepatocitos, con lo que un mayor número de dichas partículas se convierte a LDL. Asimismo, se ha postulado que existe un incremento de la síntesis de LDL directamente desde el hígado. Ello determina que no sólo el catabolismo de las LDL esté alterado, sino también su síntesis. El resultado de dicho trastorno metabólico es la acumulación de partículas LDL detectables clínicamente por un aumento de la concentración plasmática de colesterol y apo-B100. El importante impacto metabólico del defecto del receptor LDL se traduce en un depósito de colesterol en diversos tejidos, entre los cuales el de mayor trascendencia es el vascular, que propicia el desarrollo de lesiones ateromatosas. En condiciones normales, el 80% de las LDL se catabo-

Tabla 8-5 Clasificación de las mutaciones del gen del receptor LDL

CLASE DE MUTACIÓN	ORIGEN ÉTNICO	MUTACIÓN
1. Ausencia de síntesis de la proteína del receptor y del precursor	Franco-canadiense	Deleción de más de 10 kb en región promotora y exón 1
2a. Procesamiento lento o ausente de la proteína	Cristiano-libanesa	Aparición codón *stop* mutación del exón 14
2b. Procesamiento lento y unión defectuosa a LDL	Conejos Watanabe	Deleción de 12 pb en exón 4
3. Unión defectuosa a LDL	Sudáfrica	Aparición codón *stop* mutación del exón 4
4a. Síntesis, procesamiento y unión normales No agrupamiento en pozos cubiertos ni internalización	Arabia Saudí	Aparición codón *stop* mutación del exón 17
4b. Síntesis, procesamiento y unión normales. No anclaje a la membrana. Receptor secretado	Japón	Deleción de 8 kb en los exones 16 a 18
5. Síntesis, procesamiento y unión normales, pero el receptor no es reciclado y se degrada rápidamente	Holanda	Deleción 2,5 kb en los exones 7 y 8

liza por la vía dependiente del receptor LDL, mientras que el 20% restante lo hace por vías independientes de aquel, representadas por los receptores barrendero *(scavenger)* del sistema mononuclear fagocítico (SMF) no sometidos a mecanismos de contrarregulación.

En los pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar, el porcentaje de LDL catabolizada por las vías independientes al receptor se incrementa proporcionalmente a la magnitud del defecto funcional; es prácticamente del 100% en los sujetos homocigotos. Este hecho tiene importancia decisiva en el depósito de colesterol en los tejidos periféricos, mediado por la captación masiva por los macrófagos localizados en ellos, sobre todo piel, vainas tendinosas y endotelio vascular. La mayor permanencia de las partículas LDL en el plasma probablemente facilita su desnaturalización por mecanismos como la oxidación, lo que incrementa su capacidad aterogénica.

Cuadro clínico

El dato clínico más característico de la hipercolesterolemia familiar es la detección de concentraciones elevadas de colesterol en plasma.

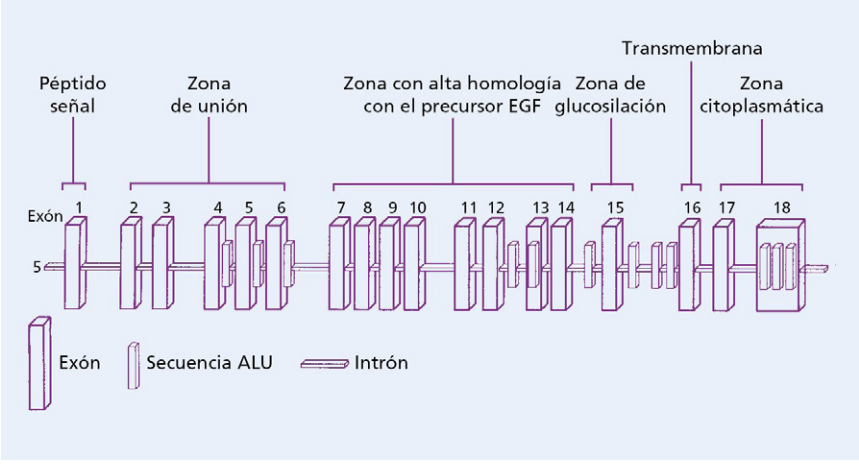


Figura 8-5 Estructura del gen del receptor de LDL. Se señala la disposición de las zonas que codifican los distintos dominios del receptor. EGF: factor de crecimiento epidérmico. Secuencia ALU: fragmento de DNA de aproximadamente 300 pares de bases que puede encontrarse en numerosos lugares del genoma de los primates.

Hasta la adolescencia el LDL-colesterol suele presentar valores medios de 230 mg/dL (5,9 mmol/L), por lo que el diagnóstico se debe plantear ante valores superiores a 164 mg/dL (4,2 mmol/L) de LDL-colesterol. En los individuos adultos los valores medios de colesterol total son de alrededor de 330 mg/dL (8,5 mmol/L) y pueden oscilar entre menos de 270 (7 mmol/L) hasta más de 400 mg/dL (10,3 mmol/L), lo que equivale a unas cifras de LDL-colesterol entre 220 y 320 mg/dL (5,7 y 8,3 mmol/L). Las concentraciones de HDL-colesterol suelen ser normales, aunque con tendencia a ser más bajas, lo que empeora el pronóstico de estos pacientes. La concentración plasmática de triglicéridos suele ser normal, aunque el 10% de los pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar heterocigota presenta hipertrigliceridemia, lo que dificulta su distinción con la hiperlipoproteinemia familiar combinada. Las concentraciones de Lp(a) elevadas son también un elemento de mal pronóstico. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota suelen mantenerse asintomáticos hasta que presentan un accidente vascular coronario. Suelen acudir al médico debido al hallazgo de forma casual, o tras la práctica de un estudio familiar, de una elevación en la concentración del colesterol plasmático. En ocasiones son las manifestaciones cutáneas las que motivan su diagnóstico por el dermatólogo.

La importancia clínica de la hipercolesterolemia familiar radica en su potencial aterógeno. Los pacientes afectos con la forma heterocigota tienen un mayor riesgo de sufrir cardiopatía isquémica. Estos pacientes suelen permanecer asintomáticos hasta los 30-40 años. El 50% de los individuos de 30-40 años ha presentado manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica o anomalías en el ECG o en los estudios ergométricos. Este porcentaje asciende al 80% a los 50 años. En las mujeres, la presentación de la enfermedad coronaria suele retrasarse unos 10 años con respecto a los varones; el porcentaje de pacientes afectadas es algo menor. La mayor incidencia de enfermedad vascular cerebral y periférica en los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota es menos evidente. No existe tampoco un incremento en la tendencia a la obesidad, diabetes o intolerancia a la glucosa ni a la hipertensión arterial. Sí, en cambio, se ha comprobado una mayor tendencia a presentar hiperagregabilidad plaquetaria e hipercoagulabilidad. Los pacientes con la forma heterocigota de la enfermedad pueden presentar lesiones cutáneas secundarias al depósito de ésteres de colesterol en la piel y los tendones. Los xantomas tendinosos pueden ser el primer signo clínico de este trastorno; suelen localizarse en los tendones de los músculos extensores de los dedos de las manos, por lo que para explorarlos se indica al paciente que abra y cierre los dedos, mientras se palpa la superficie dorsal de las manos (fig. 8-6). Es característico el engrosamiento del tendón de Aquiles, que puede detectarse por simple observación o por palpación (fig. 8-7). El grado de engrosamiento medido mediante ecografía se ha utilizado como elemento diagnóstico.



Figura 8-6 Múltiples xantomas tendinosos y planos en muñecas y articulaciones de la mano. Los xantomas de los pliegues interdigitales son típicos de la hipercolesterolemia familiar homocigota. (Por cortesía del Prof. R. Carmena.)

También es característica la presencia de xantomas tuberosos en codos, rodillas o nalgas (figs. 8-8 y 8-9). La presencia de estos xantomas es prácticamente patognomónica de la enfermedad, aunque pueden observarse en otras enfermedades por depósito de esteroles como la sitosterolemia. Igualmente se observan xantelasmas, depósitos lipídicos en forma de pequeñas tumoraciones aplanadas y amarillentas



Figura 8-7 Xantomas en el tendón de Aquiles en un paciente varón de 14 años con hipercolesterolemia familiar homocigota. (Por cortesía del Prof. R. Carmena.)



Figura 8-8 Xantomas tendinosos y planos localizados en codos y muñecas en el mismo enfermo de la figura anterior. (Por cortesía del Prof. R. Carmena.)



Figura 8-9 Xantomas planos en glúteos en el mismo paciente. (Por cortesía del Prof. R. Carmena.)

SECCIÓN I

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

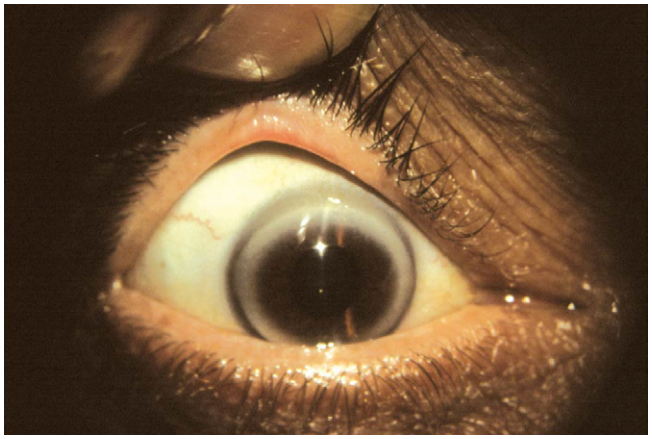


Figura 8-10 Arco corneal *(banda clara)* en un varón de 32 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

en los párpados que son inespecíficos, y arco corneal debido al depósito de colesterol alrededor de la córnea que es patognomónico en personas de menos de 45 años (fig. 8-10). La prevalencia de lesiones cutáneas depende del tiempo de evolución del proceso y del grado de hiperlipemia, por lo que jamás debe descartarse el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigota por la ausencia de dichas manifestaciones. En grupos de pacientes no tratados y que han alcanzado concentraciones de colesterol superiores a 400 mg/dL (10,3 mmol/L) la prevalencia de xantomas oscila entre el 5% antes de los 20 años y el 60% después de los 50 años. Los pacientes pueden presentar otras manifestaciones clínicas, como poliartralgias y verdaderas poliartritis migratorias. El resto de la exploración física suele ser normal, y no se detecta hepatomegalia o esplenomegalia, ni tampoco alteraciones neurológicas.

La forma homocigota de hipercolesterolemia familiar es mucho más grave. Las concentraciones de colesterol total suelen ser superiores a 500 mg/dL (12,9 mmol/L) en la infancia y es habitual que alcancen los 1000 mg/dL (25,9 mmol/L), a base de las partículas LDL. Todas las manifestaciones mencionadas para los pacientes afectos de la forma heterocigota se producen en los homocigotos de manera acelerada. La primera manifestación suele ser la aparición de xantomas tuberosos y tendinosos en las localizaciones citadas. El problema clínico más importante es el desarrollo temprano de cardiopatía isquémica, que provoca manifestaciones antes de los 10 años. Se han comunicado casos en los que la cardiopatía isquémica se presentó a los 2 años. Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes fallece antes de los 20 años a causa de la enfermedad coronaria. También se pueden presentar lesiones valvulares por depósitos lipídicos en la raíz de la aorta. Se han comunicado casos anecdóticos de xantomas en el SNC que simulaban tumores neurológicos primarios.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza de la hipercolesterolemia familiar heterocigota se basa en la demostración de la existencia de una mutación en el gen del receptor LDL. Cuando el estudio molecular del receptor es negativo y la sospecha clínica elevada debe examinarse el gen *PCSK9* y el de apo-B100. En la tabla 8-6 se muestran los criterios MedPed de la OMS para el diagnóstico clínico. Es importante que el diagnóstico sea lo más temprano posible; por tanto, la detección de la enfermedad en un paciente debe conducir al estudio de todos los familiares de primer grado mediante las determinaciones lipídicas mencionadas. A diferencia de otras alteraciones del metabolismo lipoproteico, la hipercolesterolemia familiar se manifiesta desde el nacimiento, por lo que los niños también deben someterse a examen. El diagnóstico prenatal de pacientes homocigotos puede realizarse mediante la detección de las mutaciones en células obtenidas del líquido amniótico o de vellosidades coriónicas.

El *diagnóstico diferencial* debe plantearse con las formas secundarias de hipercolesterolemia, especialmente con el hipotiroidismo y el síndrome nefrótico. La ausencia de antecedentes familiares

Tabla 8-6 Criterios clínicos para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigota

Historia familiar	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular prematura	1
Familiar de primer grado con LDL-c > percentil 95	1
o	
Familiar de primer grado con xantomas o arco corneal	2
Niños < 18 años con LDL-c > percentil 95	2
Historia personal	
Enfermedad coronaria	2
Enfermedad vascular cerebral o periférica	1
Signos físicos	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal (<45 años)	4
Determinaciones sanguíneas (con triglicéridos < 200 mg/dL; 2,3 mmol/L)	
LDL-c > 330 mg/dL (8,5 mmol/L)	8
LDL-c 250-329 mg/dL (6,5-8,5 mmol/L)	5
LDL-c 190-249 mg/dL (4,9-6,5 mmol/L	3
LDL-c 155-189 mg/dL (4-4,9 mmol/L)	1
Análisis del DNA	
Presencia de mutación funcional en el gen del receptor LDL	8

Si el resultado total es > 8, el diagnóstico es cierto; si es 6-7, es probable y si es 3-5, es posible.

apoya el diagnóstico de hipercolesterolemia poligénica, mientras que la presencia de hiperlipemia mixta en el paciente o en familiares de primer grado orienta hacia la hiperlipoproteinemia familiar combinada. La apolipoproteinemia B100 defectuosa familiar o el defecto de *PCSK9* sólo puede descartarse mediante el análisis genético. En las formas homocigotas se debe establecer el diagnóstico diferencial con los cuadros de hiperabsorción de esteroles procedentes de plantas, como la sitosterolemia xantomatosa, y con la hipercolesterolemia autosómica recesiva, que es indistinguible desde el punto de vista clínico de la hipercolesterolemia familiar homocigota aunque no se detecta alteración en los progenitores.

Tratamiento

Todo trastorno del metabolismo de las lipoproteínas se debe tratar inicialmente con la prescripción de una dieta apropiada y recomendaciones para el control de otros factores de riesgo vascular, como la hipertensión arterial, el tabaquismo, el sedentarismo o la obesidad. La mayoría de los enfermos con hipercolesterolemia familiar requerirá tratamiento farmacológico adicional. Los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, las estatinas, son los fármacos de elección. Con dosis de 10-80 mg/día, según el preparado, se consiguen reducciones de las cifras de colesterol LDL de hasta un 30%-50%. La ezetimiba (10 mg/día) y las resinas quelantes de los ácidos biliares, colestiramina, colestipol (12-30 g/día) o colesevelam, pueden usarse en combinación con las estatinas para aumentar el efecto hipocolesterolemiante. El ácido nicotínico, solo o asociado a resinas, puede ser una alternativa en algunos pacientes que no toleren estatinas. El tratamiento de los pacientes homocigotos es mucho más complejo, puesto que no responden a la terapia farmacológica. La ezetimiba aumenta la potencia de las estatinas en estos pacientes. El tratamiento se basa en la eliminación de partículas LDL del plasma mediante sistemas de extracción como LDL aféresis. Otra alternativa terapéutica, utilizada con éxito, es el trasplante de hígado, cuya efectividad se basa en el aporte de receptores de LDL por el nuevo órgano.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes está supeditado al grado de control de las concentraciones de LDL-colesterol que se consigan mediante las medidas dietéticas y farmacológicas. El riesgo de cardiopatía isquémica es el mismo para las diversas concentraciones de LDL-colesterol, independientemente de la entidad que lo provoque. Sin tratamiento,

el 50% de los pacientes a los 40 años y el 80% a los 50 años presentan manifestaciones de cardiopatía isquémica. Concentraciones bajas de HDL-colesterol y elevadas de Lp(a) empeoran el pronóstico. Las mujeres tienen mejor pronóstico. En los pacientes homocigotos la LDL-aféresis ha mejorado el pronóstico y debe considerarse el tratamiento de elección. El trasplante hepático se reserva para casos especiales con pronóstico grave a pesar de la aféresis.

APOLIPOPROTEÍNA B100 DEFECTUOSA FAMILIAR

Es un defecto estructural de la apo-B100 debido a la sustitución de una adenina por una guanina en el exón 26 del gen que codifica la síntesis de la apo-B100, lo que conduce a la sustitución del aminoácido glutamina por arginina en la posición 3500 de la proteína madura.

En España es poco frecuente (inferior al 10% de las formas familiares). Clínicamente, el cuadro es indistinguible del de la hipercolesterolemia familiar heterocigota, por lo que sólo el análisis genético permite establecer el diagnóstico. Los pacientes afectos responden al tratamiento con estatinas.

HIPERCOLESTEROLEMIA AUTOSÓMICA RECESIVA

Es una alteración que en su forma homocigota se expresa de forma parecida a la hipercolesterolemia familiar homocigota. En este caso los progenitores (heterocigotos obligados) tienen cifras de colesterol normales. Se debe a la mutación de la proteína LDLRAP1 (ARH) necesaria para el anclaje del receptor LDL a la clatrina en la membrana. En España se han descrito dos casos y suelen responder al tratamiento con estatinas solas o en combinación con ezetimiba.

HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA

Esta entidad puede expresarse con hipercolesterolemia aislada; sin embargo, se describe en detalle más adelante en Hiperlipemias mixtas primarias.

HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA

Representa el 80% de las hipercolesterolemias primarias. Es una entidad mal definida, caracterizada por una especial predisposición a presentar hipercolesterolemia aislada, en la que intervienen factores ambientales en interacción con diversos factores genéticos (poligénica).

En los pacientes afectos se ha demostrado una mayor síntesis de LDL y una menor tasa catabólica. Probablemente existen factores poligénicos que interaccionan con factores ambientales, especialmente con la dieta, lo que facilita la expresión de la alteración lipídica.

La enfermedad es *asintomática* y se detecta mediante la determinación de las concentraciones de colesterol total y LDL-colesterol en plasma. No es una enfermedad *per se,* sino que debe considerarse un factor de riesgo para padecer una afección isquémica coronaria. A diferencia de los pacientes con hipercolesterolemia familiar, el colesterol total no suele ser muy superior a los 300 mg/dL (7,8 mmol/L) y la media es de alrededor de 265 mg/dL (6,8 mmol/L). Estas concentraciones están elevadas debido a las partículas LDL. Los valores de triglicéridos suelen ser normales y la fracción HDL puede estar algo disminuida.

El *diagnóstico* se establece tras descartar otras formas de hipercolesterolemia aislada. En primer lugar debe diferenciarse de las formas secundarias y, después, de las formas primarias mencionadas previamente.

El *tratamiento* debe dirigirse a disminuir el riesgo coronario, por lo que la primera medida ha de ser una evaluación completa de los factores de riesgo vascular asociados presentes en el individuo. Así, se deben controlar la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad y el sedentarismo. La mayoría de los pacientes suele responder correctamente a las medidas higiénico-dietéticas y sólo en ciertos casos, y según el riesgo cardiovascular global del paciente, se requiere tratamiento farmacológico con estatinas.

El *pronóstico* depende del grado de hipercolesterolemia, del tiempo de evolución y de la presencia de otros factores de riesgo concomitantes. Se ha demostrado que la disminución de la hipercolesterolemia con medidas dietéticas o farmacológicas mejora el pronóstico vascular de estos individuos.

HIPERALFALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR

El hallazgo de unas concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol no siempre traduce una elevación de las LDL. En ciertas circunstancias, el incremento de las concentraciones del colesterol transportado por las HDL puede ser responsable de hipercolesterolemia, especialmente en los niños y las mujeres en edad fértil. Existen ciertas formas de elevaciones de HDL secundarias a la ingestión abundante de ácidos grasos monoinsaturados y cantidades moderadas de alcohol, la práctica de ejercicio físico, intoxicaciones con pesticidas organofosforados y ciertos fármacos como los estrógenos o fibratos.

Se han descrito formas primarias familiares de hiperalfalipoproteinemia. Probablemente, existen al menos dos mecanismos patogénicos: una hiperproducción de apo-A_I y un déficit de PTEC. Las concentraciones de HDL-colesterol pueden oscilar entre 100 y 200 mg/dL (2,6 y 5,2 mmol/L). Es importante su identificación, puesto que estos trastornos parecen asociarse a un menor riesgo vascular y a longevidad y, por tanto, no requieren tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2004; 173: 55-68.

Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of Familial Hypercholesterolemias in adult patients: Recommendations from the Nacional Lipid Association Expert Panel on Familial Hipercolesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5: 538-545.

Kwiterovich PO. Clinical Implications of the Molecular Basis of Familial Hypercholesterolemia and Other Inherited Dyslipidemias. Circulation 2011; 123: 1153-1155.

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32: 1769-1818.

HIPERTRIGLICERIDEMIAS PRIMARIAS*

DEFICIENCIAS FAMILIARES DE LIPOPROTEÍN-LIPASA, DE APOPROTEÍNA C_{II} Y DE APOPROTEÍNA A_V

Concepto

Las deficiencias familiares de LPL, apo-C_{II} y apo-A_V se transmiten por mecanismo autosómico recesivo las dos primeras y recesivo o dominante según el tipo de mutación la tercera, y todas se caracterizan por un acúmulo de quilomicrones en el plasma en ayunas debido a la ausencia de la actividad catalítica de la LPL. La prevalencia de la primera es de 1/1 000 000 en la población general, de la segunda se han descrito una veintena de familias y de la tercera se conocen cuatro familias.

Etiopatogenia

Se han descrito del orden de 200 mutaciones en el gen que regula la síntesis y actividad de la enzima LPL en el cromosoma 8. Unas son puntuales, con sustitución de un único nucleótido, en otros casos hay pequeñas inserciones o deleciones de menos de 3 kb y ocasionalmente existen deleciones más amplias. La mayoría se localiza en los exones 4, 5 y 6, que son los que codifican las secuencias de aminoácidos implicados en la unión de la LPL con los lípidos y con la función catalítica. En los pacientes heterocigotos, la actividad LPL plasmática es normal o se halla disminuida, mientras que la masa de proteína en el plasma de los heterocigotos obligados es intermedia entre la de los homocigotos y los individuos sanos.

*J. Pedro-Botet Montoya

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Se han comunicado más de una docena de mutaciones del gen de la apo-C_{II}, activador de la LPL, que codifica esta proteína en el cromosoma 19. En la mayoría de los casos hay una deficiencia absoluta de apo-C_{II}, y otros cursan con una reducción de la síntesis de la proteína o con una apo-C_{II} no funcionante.

Hasta el momento se han descrito más de diez variantes del gen que codifica la apo-A_V en el cromosoma 11. Esta apoproteína está presente en los quilomicrones, VLDL y HDL, pero no en las IDL o LDL, lo que sugiere que las partículas VLDL que contienen apo-Av se eliminan antes de la cascada lipolítica. Tiene entre otras funciones la de activar la LPL y su alteración condiciona la ausencia de la actividad enzimática.

La ausencia o la grave disminución de la actividad lipolítica en las deficiencias familiares LPL, apo-C_{II} y apo-A_V causan una hipertrigliceridemia masiva. Las dos primeras se expresan en los individuos homocigotos, mientras que en la de apo-A_V la enfermedad se manifestaría según la mutación en los homocigotos o en los heterocigotos.

Recientemente se han identificado como causa de quilomicronemia mutaciones con pérdida de sentido de la proteína 1 glucosilfosfatidilinositol anclada a las HDL. Esta proteína de las células endoteliales se une a la LPL y a los quilomicrones.

Cuadro clínico

El hecho característico de las deficiencias de LPL, de apo-C_{II} y apo-A_V es la presencia de quilomicrones en el plasma en ayunas con una concentración de triglicéridos superior a 1000 mg/dL (11,3 mmol/L). El suero obtenido en ayunas es lechoso y su almacenamiento en un tubo de ensayo a 4 °C permite identificar una capa cremosa sobrenadante debida a la presencia de quilomicrones.

La deficiencia de LPL se manifiesta desde la infancia y, en el caso de las deficiencias de apo-C_{II} y de apo-A_V, es algo más tardía y menos grave; todas ellas se expresan con el cuadro clínico conocido como síndrome quilomicronémico. Clásicamente se ha considerado que los heterocigotos obligados para la deficiencia de LPL no expresan la enfermedad (los lípidos plasmáticos son normales), pero hay numerosos estudios que indican que en ocasiones pueden presentar elevación leve o moderada de los triglicéridos con disminución del HDL-colesterol, asociada o no con aumento de LDL (v. más adelante Hipertrigliceridemia familiar) y en otras ocasiones se observa lipemia posprandial alterada.

Síndrome quilomicronémico

Es la expresión clínica de la deficiencia familiar de LPL, de apo-C_{II} y de apo-A_V, y también se presenta en otras hipertrigliceridemias (v. más adelante Hipertrigliceridemia familiar e Hiperlipoproteinemias secundarias) cuando la concentración plasmática de triglicéridos supera los 2000 mg/dL (22,6 mmol/L), aunque en algunas ocasiones puede aparecer a partir de los 500 mg/dL (5,6 mmol/L). El dolor abdominal, de intensidad variable, localizado en el epigastrio y en la región periumbilical con irradiación lumbar, es uno de los síntomas cardinales y obliga a efectuar el diagnóstico diferencial con la pancreatitis aguda. Esta es, por otra parte, la complicación más temible de la quilomicronemia y tiene carácter recurrente. Aunque se desconoce el mecanismo por el cual la quilomicronemia causa pancreatitis, puede ser consecuencia de la liberación de más ácidos grasos libres y lisolecitina de los quilomicrones que pueden unirse a la albúmina en los capilares pancreáticos. El diagnóstico de pancreatitis aguda en estos pacientes se halla dificultado por la normalidad de la amilasemia y la amilasuria, debido a la presencia de un inhibidor de esta enzima o bien a que la masiva hipertrigliceridemia interfiere en la determinación de la actividad amilasa en el suero. La esteatosis hepática es común en la quilomicronemia persistente, aunque también puede observarse en pacientes hipertrigliceridémicos sin quilomicronemia. La esplenomegalia por depósito de triglicéridos en el SMF es un hallazgo menos frecuente. La acumulación de triglicéridos en los macrófagos de la piel ocasiona los típicos xantomas eruptivos en forma de pequeñas pápulas amarillentas e indoloras, localizadas preferentemente en nalgas, rodillas y, en general, en las zonas de la piel sometidas a presión, aunque también pueden ser generalizados (fig. 8-11). En las hipertrigliceridemias que superan los 2000 mg/dL (22,6 mmol/L) es posible observar la lipemia *retinalis,* caracterizada por el color rosa pálido de las vénulas, arteriolas y *fundus* (fig. 8-12) y que cursa sin alteraciones de la función visual. Además de las manifestaciones mencionadas, en el síndrome quilomicronémico se ha destacado, de forma excepcional y sin explicación patogénica aparente, enrojecimiento facial después de la ingesta de alcohol, depresión, demencia, pérdida de la memoria reciente y disnea.

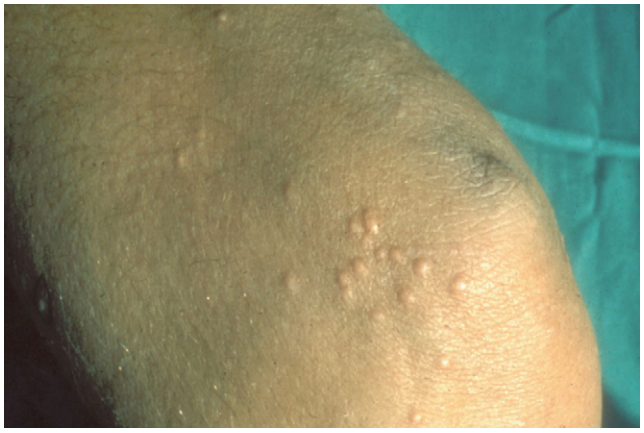


Figura 8-11 Xantomatosis eruptiva en un paciente con quilomicronemia.



Figura 8-12 Lipemia *retinalis,* con un color blanquecino de los vasos y del fondo de ojo en un paciente con quilomicronemia.

Diagnóstico

Se basa en los hallazgos clínicos y en el estudio familiar y genético. La presencia de quilomicrones en el plasma en ayunas es constante y las VLDL pueden estar ligeramente aumentadas en la deficiencia de LPL y manifiestamente elevadas en la deficiencia de apo-C_{II} y de apo-A_V (fig. 8-13). El diagnóstico diferencial en los pacientes con quilomicronemia en ayunas asociada con aumento de las VLDL debe hacerse con las formas graves de hipertrigliceridemia familiar y las secundarias a la diabetes mellitus y al consumo de alcohol. El diagnóstico definitivo de la deficiencia de LPL exige el estudio de la actividad de la enzima en una muestra de tejido adiposo o alternativamente en el plasma después de la administración de heparina. En el caso de la deficiencia de apo-C_{II}, el diagnóstico definitivo se establece por la demostración de la ausencia de esta

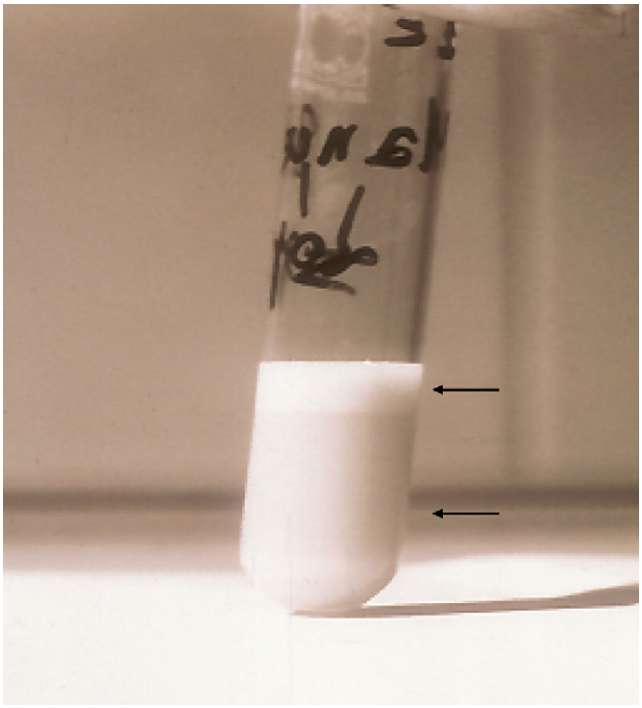


Figura 8-13 Aspecto del suero obtenido en ayunas de un paciente con quilomicronemia y aumento de las VLDL después de ser almacenado en la nevera a 4 °C durante 12 h. Obsérvense la capa superior cremosa correspondiente a los quilomicrones y la inferior opalescente por el aumento de las VLDL *(flechas)*.

Tabla 8-7 Principales causas de hiperlipidemia secundaria

Hipertrigliceridemia
Acromegalia
Alcohol
Derivación ileal
Diabetes mellitus
Embarazo y lactancia
Estrés, sepsis, quemaduras
Fármacos (betabloqueantes[a], estrógenos, glucocorticoides, isotretinoína, resinas de intercambio iónico, rosiglitazona, tiazidas[b])
Gammapatías monoclonales y linfomas
Glucogenosis
Hepatitis aguda (no fulminante)
Insuficiencia renal crónica
Lipodistrofias
Lupus eritematoso sistémico
Obesidad y síndrome metabólico
Sida y tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa
Síndrome de Cushing
Hipercolesterolemia (aumento de LDL)
Anorexia nerviosa
Colestasis
Fármacos (ciclosporina, inhibidores de la proteasa, pioglitazona, progestágenos, rosiglitazona, tiazidas[b])
Hepatocarcinoma
Hipotiroidismo
Porfiria aguda intermitente
Síndrome nefrótico

[a]Los selectivos y especialmente los que presentan actividad simpaticomimética intrínseca no modifican los lípidos plasmáticos.
[b]A las dosis bajas utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial no modifican los lípidos plasmáticos.

apoproteína en las VLDL o porque la ausencia de actividad lipolítica postheparina se corrige *in vitro* con la adición de apo-C_{II}. El diagnóstico de la deficiencia familiar de apo-A_V requiere el estudio genético.

Tratamiento

La quilomicronemia no entraña un aumento del riesgo cardiovascular y el objetivo del tratamiento será disminuir la concentración plasmática de triglicéridos lo suficiente para evitar los episodios de pancreatitis y que el paciente esté libre de síntomas. El tratamiento consiste en una reducción drástica de la grasa de la dieta a menos del 20% del total de las calorías ingeridas. El uso de triglicéridos de cadena media es una buena alternativa, ya que se vehiculizan directamente por el sistema portal y no se incorporan a los quilomicrones.

HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR

Concepto

Es una afección frecuente, con una prevalencia del orden del 1% en la población general y del 5% entre los supervivientes de un infarto de miocardio. La enfermedad se caracteriza por el aumento de triglicéridos transportados por las VLDL y, en algunos casos, además por la presencia de quilomicrones en ayunas. El estudio familiar ha permitido establecer que la enfermedad se transmite con un patrón autosómico dominante con una penetrancia del rasgo muy variable. Por otra parte, en la denominada hipertrigliceridemia esporádica no se encuentra agregación familiar.

Etiopatogenia

Con la denominación común de hipertrigliceridemia familiar o hipertrigliceridemia endógena, y también para las formas esporádicas sin agregación familiar, se engloban afecciones con una gran heterogeneidad molecular. En la mayor parte de los casos, el mecanismo responsable de la enfermedad es un aumento en la síntesis hepática de triglicéridos sin que se haya identificado un único gen responsable, ya que muy probablemente la afección es de naturaleza poligénica con una importante interacción con factores ambientales que a su vez son reconocidas causas de hipertrigliceridemia secundaria (tabla 8-7). La síntesis hepática aumentada de triglicéridos, con una tasa normal de producción de apo-B100, hace que las partículas de VLDL segregadas al plasma estén enriquecidas en triglicéridos y sean de tamaño superior al normal.

Junto a la enfermedad «clásica», se ha constatado que hasta en un 10% de casos, la hipertrigliceridemia familiar se presenta en individuos heterocigotos para la deficiencia de LPL o de apo-C_{II}. En estas situaciones, el mecanismo responsable de la hipertrigliceridemia se debería a una disminución de la actividad lipolítica y no a un incremento en la síntesis hepática de triglicéridos. La variabilidad en la expresión fenotípica en los heterocigotos para la deficiencia de LPL es muy amplia, desde alelos que dan lugar a una hipertrigliceridemia importante hasta otros en los que los triglicéridos se hallan sólo moderadamente elevados o en los límites de la normalidad, aunque significativamente aumentados con respecto a la población sana.

Por otra parte, cada vez hay más evidencias de que muchas hipertrigliceridemias primarias son debidas a mutaciones en el promotor del gen de la LPL y a diversos polimorfismos de los genes de la LPL, de la apo-C_{III} y de la apo-A_V. El hábito de fumar puede ser un factor ambiental facilitador de la expresión de hipertrigliceridemia en los portadores de algunos polimorfismos de la apo-C_{III}. Otras variantes en el promotor del gen de la apo-C_{III} tienen relación con la sensibilidad a la insulina y afectan a la trigliceridemia posprandial.

Cuadro clínico

La enfermedad es asintomática en la mayoría de los casos y se detecta después de la pubertad por el aumento de los triglicéridos plasmáticos, cuya concentración suele oscilar entre los 200 y los 500 mg/dL (2,3 y 5,6 mmol/L). De manera excepcional, en el caso de los portadores de alelos que condicionan una disminución importante de la actividad LPL, además del aumento de VLDL pueden aparecer quilomicrones en ayunas. Más comúnmente, la expresión de este último fenotipo con quilomicronemia y aumento de las VLDL se debe a la concurrencia de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

factores ambientales (v. tabla 8-7) que facilitan la expresión del defecto genético. Los pacientes que cursan con hipertrigliceridemia masiva presentan de forma más o menos completa el cuadro clínico del síndrome quilomicronémico. En la hipertrigliceridemia familiar suele haber una disminución en la concentración plasmática de HDL-colesterol y, a menudo, se asocia a obesidad, hipertensión arterial, hiperuricemia, glucemia en ayunas anormal o diabetes mellitus.

Diagnóstico

En la práctica clínica no se dispone de una prueba o marcador diagnóstico de la hipertrigliceridemia familiar. El diagnóstico de la enfermedad se establece por el hallazgo de hipertrigliceridemia en el paciente y en sus familiares de primer grado con un patrón de tipo autosómico dominante. La detección de hipercolesterolemia en algún momento de la evolución en el paciente o en uno de los familiares debe sugerir el diagnóstico de hiperlipemia familiar combinada. Cuando la hipertrigliceridemia familiar, además del aumento de VLDL, se exprese con quilomicronemia en ayunas (v. fig. 8-13) debe establecerse el diagnóstico diferencial con la deficiencia de apo-C_{II} o de apo-A_V. En todos los pacientes hay que excluir las causas de hipertrigliceridemia secundaria, principalmente el consumo de alcohol, aunque sea moderado, y la diabetes mellitus (v. tabla 8-7), aunque en muchas ocasiones la distinción entre hipertrigliceridemia primaria y secundaria puede ser difícil de establecer.

Tratamiento

El tratamiento de las hipertrigliceridemias primarias consiste en promover un aumento de la actividad física y una restricción calórica en los individuos obesos o con sobrepeso. Los monosacáridos y disacáridos de la dieta deben sustituirse por polisacáridos y hay que disminuir la ingestión de grasa, en particular la que contiene ácidos grasos saturados. Se deben evitar o tratar las causas agravantes de hipertrigliceridemia (v. tabla 8-7) y, en especial, suprimir por completo la ingesta de alcohol y, en el caso de la mujer, los anticonceptivos hormonales. Para evitar el riesgo de pancreatitis aguda cuando la trigliceridemia sea superior a 500 mg/dL (5,6 mmol/L) está indicado el tratamiento farmacológico con un derivado del ácido fíbrico, como el fenofibrato a la dosis de 145 mg/día o el gemfibrozilo a la dosis de 900 a 1200 mg/día. En los pacientes con hipertrigliceridemia masiva que no respondan a los fibratos, una buena opción es añadir al tratamiento cápsulas de ácidos grasos ω-3 a la dosis de 3 a 4 g/día, aunque en ocasiones pueden requerirse dosis superiores para conseguir una significativa disminución de los triglicéridos plasmáticos.

Por lo que respecta a la enfermedad cardiovascular, se ha observado de forma consistente una significativa asociación entre las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Si después de los oportunos cambios en el estilo de vida, los triglicéridos plasmáticos se hallan entre 200 y 500 mg/dL (2,3 y 5,6 mmol/L) la indicación para iniciar tratamiento farmacológico con fibratos se debe considerar de forma individualizada con la valoración de si ha habido episodios previos de enfermedad cardiovascular y en particular de enfermedad coronaria o antecedentes familiares tempranos de la misma, o bien la concurrencia de otros factores de riesgo. Finalmente, la decisión terapéutica queda subordinada al objetivo prioritario en la prevención cardiovascular, que es el conseguir disminuir la concentración plasmática de LDL-colesterol a las cifras deseables.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. Curr Opin Lipidol 2011; 22: 247-253.

Kluger M, Heeren J, Merkel M. Apoprotein A-V: An important regulator of triglyceride metabolism. J Inherit Metab Dis 2008; 31: 281-288.

Rahalkar AR, Giffen F, Har B, Ho J, Morrison KM, Hill J et al. Novel LPL mutations associated with lipoprotein lipase deficiency: two case reports and a literature review. Can J Physiol Pharmacol 2009; 87: 151-160.

Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease. 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation 2007; 115: 450-458.

HIPERLIPEMIAS MIXTAS PRIMARIAS*

DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR (HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO III)

Concepto

Es una hiperlipemia poco frecuente, caracterizada por la acumulación plasmática de partículas residuales de quilomicrones y VLDL (IDL), conocidas colectivamente como *lipoproteínas β-VLDL*. Su movilidad electroforética en la banda β (propia de las LDL), en vez de en la pre-β, como las VLDL normales, justifica el término «disbetalipoproteinemia» con el que se conoce el proceso.

Las partículas residuales de los quilomicrones transportan grasa exógena y contienen apo-B48, mientras que las de las IDL, procedentes de las VLDL hepáticas, llevan apo-B100. Ambas partículas contienen apo-E, triglicéridos y ésteres de colesterol. Su acumulación en el plasma eleva el colesterol y los triglicéridos, para dar lugar a una hiperlipemia mixta altamente aterogénica.

Patogenia

La elevación de las partículas β-VLDL se debe a un fallo en sus mecanismos de aclaramiento plasmático posteriores a la acción de la LPL, cuya actividad es normal, y está causado por una mutación de la apo-E. Esta apolipoproteína es imprescindible para la unión de las lipoproteínas ricas en triglicéridos al receptor hepático de quilomicrones (LRP) y al receptor LDL y para su aclaramiento de la circulación. El gen que codifica la apo-E es polimórfico, con tres alelos (e^4, e^3 y e^2) que codifican una molécula distinta de apo-E y dan origen a los seis fenotipos considerados comunes, tres homocigotos ($E_{4/4}$, $E_{3/3}$ y $E_{2/2}$) y tres heterocigotos ($E_{4/3}$, $E_{3/2}$ y $E_{4/2}$). La apo-E_3 contiene cisteína en la posición 112 y arginina en la 158, lo que facilita su unión a los receptores antes mencionados; es la isoforma más frecuente (el 60% de la población blanca es homocigota $E_{3/3}$). La apo-E_4 lleva arginina en las posiciones 112 y 158, su afinidad de unión a los receptores es superior a la de la apo-E_3 y las partículas portadoras de E_4 se aclaran más rápidamente de la circulación; su frecuencia en la población general es inferior al 15%. La apo-E_2, con cisteína en las posiciones 112 y 158, es la menos frecuente (5%-10% de la población) y su capacidad de unión a los receptores es prácticamente nula. La forma más frecuente de disbetalipoproteinemia (95% de los casos) ocurre en los homocigotos para el alelo e^2 (genotipo $E_{2/2}$). La frecuencia del genotipo $E_{2/2}$ en la población es del 1%, pero la de la disbetalipoproteinemia familiar es de 1 por cada 10 000 habitantes. El hecho de que sólo el 1% de los homocigotos $E_{2/2}$ padezca la enfermedad se explica por la necesidad de que coexistan interacciones gen-gen o gen-medio ambiente, capaces de reducir la actividad del receptor LDL o de elevar la síntesis de VLDL. Así sucede en la diabetes, obesidad, hipotiroidismo, herencia independiente de otra hiperlipoproteinemia primaria, alcoholismo, déficit de estrógenos o el consumo de determinados fármacos. Sin su participación, el genotipo $E_{2/2}$ es condición necesaria pero no suficiente para dar expresión clínica al proceso. Salvo en los casos donde coexista hipercolesterolemia familiar u otra hiperlipoproteinemia, las concentraciones de LDL son bajas, al estar reducida la conversión de IDL en LDL.

Cuadro clínico

La forma más frecuente se produce en los homocigotos $E_{2/2}$ con mutación en la posición 158, se transmite de forma recesiva y requiere la interacción de alguno de los factores mencionados.

La elevación plasmática de partículas β-VLDL produce un aumento de colesterol y triglicéridos a valores que oscilan entre 300 y 1000 mg/dL (3,39-11,3 mmol/L). Al estar bloqueado su aclaramiento hepático, los macrófagos captan las β-VLDL, acumulan ésteres de colesterol y se convierten en células espumosas. Los rasgos clínicos de la disbetalipoproteinemia guardan relación con este hecho y consisten en:

Pueden aparecer dos tipos característicos de *xantomas cutáneos,* los xantomas *planos* estriados en las palmas y los pliegues interdigita-

*R. Carmena Rodríguez

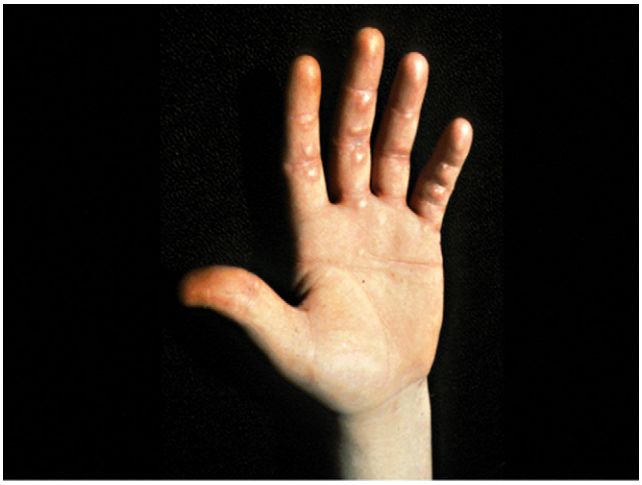


Figura 8-14 Xantomas planos en las manos de un paciente afecto de dislipoproteinemia tipo III.



Figura 8-15 Xantomas tuberoeruptivos en codos, en un varón de 50 años con fenotipo III. (Por cortesía de J. Davignon, Montreal.)

les, de coloración anaranjada (fig. 8-14), y xantomas *tuberoeruptivos* en codos y rodillas (fig. 8-15). Es frecuente la existencia de arco corneal prematuro y xantelasmas.

Es característico el desarrollo de *aterosclerosis generalizada,* prematura y grave, que afecta a las arterias coronarias, carótida interna, aorta abdominal, femoral y sus ramas. Son muy frecuentes las manifestaciones de cardiopatía isquémica, insuficiencia vascular cerebral, claudicación intermitente y gangrena de las extremidades. En los varones, la sintomatología aparece a partir de los 40 años (angina de pecho y claudicación intermitente) y en las mujeres desde la menopausia. Siempre deberá descartarse la existencia de hipotiroidismo, obesidad o diabetes en estos pacientes.

Diagnóstico

Se debe considerar ante una elevación paralela del colesterol y triglicéridos plasmáticos. Suelen oscilar entre 300-400 mg/dL (colesterol, 7,8-10,3 mmol/L; triglicéridos, 3,39-4,5 mmol/L), pero durante una exacerbación pueden superar los 1000 mg/dL (11,3 mmol/L), con lo que la trigliceridemia se eleva más que el colesterol. La hiperlipemia se debe al aumento de las partículas β-VLDL y las concentraciones de LDL y HDL permanecen normales o disminuidas. Los xantomas palmares y tuberoeruptivos, detectados en más del 80% de los pacientes, obligan a pensar en el diagnóstico.

El diagnóstico se confirma por genotipado o por isoelectroenfoque, con demostración de la homocigosidad para el alelo e^2 en las apo-E de las partículas residuales. La disbetalipoproteinemia (existencia en el plasma de partículas β-VLDL) persiste siempre, aun en ausencia de hiperlipemia, y se demuestra por el elevado contenido de las VLDL en colesterol, con un cociente VLDL-colesterol/VLDL-triglicéridos superior a 0,3. Una prueba de laboratorio fácil para el diagnóstico consiste en la demostración de un cociente apo-B (g/L)/colesterol total (mmol/L) inferior a 0,15.

Otras causas, excepcionales, de disbetalipoproteinemia se deben a mutaciones muy poco frecuentes de apo-E con herencia dominante y que no requieren la interacción genética o ambiental, el déficit de apo-E y el déficit de lipasa hepática. Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas.

Tratamiento

Responde bien al tratamiento con dieta, fibratos o estatinas (v. más adelante Indicaciones de terapia farmacológica). El tratamiento con levotiroxina normaliza la hiperlipemia desenmascarada por el hipotiroidismo. La obesidad, diabetes o coexistencia de otra hiperlipoproteinemia primaria se deben también considerar. La terapia sustitutiva con estrógenos es eficaz para los casos de aparición en la menopausia.

HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA

Concepto

Es la causa genética más frecuente de hiperlipemia, con una prevalencia aproximada en la población general entre 1%-2%, cinco veces superior a la de la hipercolesterolemia familiar. Se caracteriza por una elevación de apo-B en plasma y fenotipos hiperlipémicos múltiples en el probando y familiares de primer grado: elevación de LDL (hipercolesterolemia, fenotipo IIA), de VLDL (hipertrigliceridemia, fenotipo IV) o de ambas lipoproteínas (hiperlipemia mixta o combinada, fenotipo IIB). Las concentraciones de HDL-colesterol son inferiores a las normales. Es la hiperlipidemia más frecuente en las clínicas de lípidos y su aterogenicidad ha sido demostrada en varios estudios prospectivos.

La hiperlipemia familiar combinada forma parte de un síndrome dislipidémico y metabólico no siempre fácil de delimitar, incluida la hiperapobetalipoproteinemia, al síndrome metabólico con resistencia a la insulina y a la diabetes mellitus tipo 2 (fig. 8-16).

Aproximadamente el 20% de los pacientes con cardiopatía isquémica antes de los 60 años presenta hiperlipemia familiar combinada, lo que le confiere gran importancia clínica, y la convierte en la causa metabólica más frecuente de aterosclerosis prematura.

Patogenia

Aunque es evidente la participación de factores genéticos y ambientales, ni el origen genético ni la patogenia de las alteraciones lipídicas están aclarados. La ausencia de un marcador específico dificulta el diagnóstico. El patrón hereditario es compatible con un modelo autosómico dominante. Parece tratarse de un proceso oligogénico, es decir, los determinantes mayores se encuentran en un número relativamente pequeño de genes y podría resultar de la interacción de dos defectos genéticos separados: uno relacionado con la síntesis de apo-B y el otro con el metabolismo de los triglicéridos y el colesterol. Los

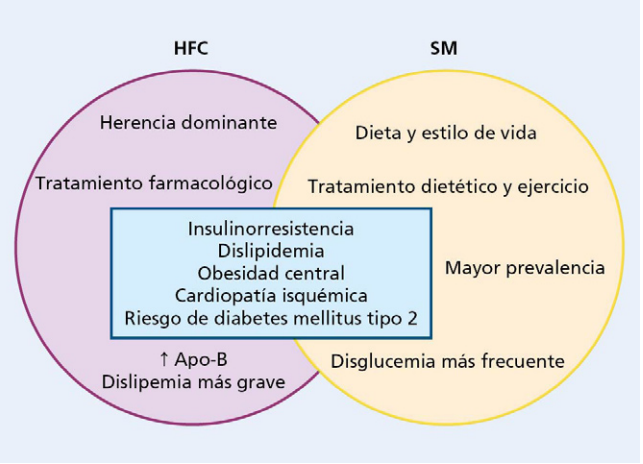


Figura 8-16 Hiperlipemia familiar combinada (HFC) y síndrome metabólico (SM). HFC y SM comparten características clínicas y alteraciones metabólicas. Para algunos autores la HFC es un subtipo de SM con hiper-apo-B.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estudios de asociación genética en familias afectadas han identificado varios genes implicados en el metabolismo lipídico; los más frecuentes son los de la LPL, la LCAT, el gen *USF1* y el complejo apo-$A_I/C_{III}/A_{IV}/A_V$. La alteración resultante es un aumento de la síntesis hepática de apo-B y VLDL, a menudo asociado a un aclaramiento plasmático defectuoso de las VLDL por disminución de la actividad de la LPL o de la lipasa hepática. Recientes análisis de genoma completo (GWA) han puesto de manifiesto la existencia de un solapamiento genético *(USF1, ATF6, HNF4α, TCF7L2)* entre la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipemia familiar combinada, con lo que se acerca la patogenia de estas dos entidades.

La alteración bioquímica característica, considerada como un criterio diagnóstico, es el aumento de apo-B en plasma. Se explica, junto a factores genéticos, por un aporte exagerado de ácidos grasos al hígado, que estimulan la síntesis de apo-B. La elevación de los ácidos grasos en ayunas y durante el período posprandial se debe al descenso de su captación por el tejido adiposo y por la existencia en hígado y tejidos periféricos de resistencia a la insulina. Esta, y la elevación de ácidos grasos, se observan incluso en ausencia de obesidad y son responsables de las alteraciones lipídicas. Existe correlación entre la concentración plasmática de ácidos grasos, la hiperproducción hepática de apo-B y VLDL y la trigliceridemia. Las variaciones del metabolismo de las VLDL explican los distintos fenotipos. Si la hiperproducción se acompaña de un aumento de la lipólisis, se elevan las LDL (fenotipo IIA), especialmente las partículas pequeñas y densas; cuando la lipólisis no compensa la hipersecreción de VLDL, hay hipertrigliceridemia (fenotipo IV), mientras que si la compensación es parcial, aumentarán ambas partículas (fenotipo IIB). La hipertrigliceridemia impide el aclaramiento plasmático de los quilomicrones residuales, facilita su acumulación y aumenta el riesgo de aterosclerosis. Las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos rara vez sobrepasan los 300 mg/dl (colesterol 7,8 mmol/L y triglicéridos 3,39 mmol/L), con tendencia, por causas desconocidas, a fluctuar espontáneamente a lo largo del tiempo.

Por otra parte, factores exógenos (dieta, consumo de alcohol, ejercicio físico, fármacos) o la asociación a obesidad abdominal o diabetes contribuyen también a las variaciones del fenotipo al influir sobre el metabolismo de las VLDL.

Cuadro clínico

Estos pacientes se encuentran en una situación de alto riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y de diabetes mellitus tipo 2. La cardiopatía isquémica es frecuente a edades tempranas, a lo largo de la cuarta década en los varones y una década más tarde en las mujeres. No es rara la asociación a obesidad abdominal, síndrome metabólico, con resistencia a insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, gota, esteatosis hepática, valores reducidos de adiponectina, descenso del HDL-colesterol y elevación de marcadores de inflamación y de las concentraciones plasmáticas del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Estas anomalías contribuyen al elevado riesgo cardiovascular. Además, la composición y el tamaño de las VLDL, LDL y HDL son anormales, lo que origina partículas de mayor poder aterogénico.

Lo habitual es que la hiperapobetalipoproteinemia y las elevaciones lipídicas se presenten a partir de la segunda década de la vida. Sin embargo, el aumento de la prevalencia de obesidad infantil ha permitido la aparición de hiperlipemia familiar combinada en niños y adolescentes. Aproximadamente, el 50% de los familiares de primer grado muestra alguno de los tres fenotipos (IIA, IIB o IV) y, al menos en un familiar, el fenotipo es distinto al del probando. Los considerados homocigotos suelen presentar hipertrigliceridemia (fenotipo IV), mientras que la unión de un paciente con hiperlipemia familiar combinada (fenotipo IV) y un individuo sano da origen a descendientes con elevación predominante de las LDL y fenotipo IIA. Los signos semiológicos (xantomas, xantelasmas, arco corneal) de la dislipidemia son mucho menos frecuentes que en otras hiperlipemias.

Diagnóstico

Al carecer de un marcador bioquímico específico, el diagnóstico puede resultar difícil y se establece según las características señaladas anteriormente. El criterio diagnóstico más utilizado, elaborado por consenso, es la combinación de trigliceridemia superior a 150 mg/dL (1,7 mmol/L) con apo-B mayor de 120 mg/dL (1,20 g/L); ha de resaltarse que se trata de una hipertrigliceridemia con hiperapobetalipoproteinemia. El estudio del árbol genealógico proporciona una ayuda complementaria. Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular en sujetos jóvenes y la detección de fenotipos hiperlipémicos múltiples en familiares de primer grado apoyan el diagnóstico. La ausencia de xantomas es un requisito para aceptar un caso como afectado. La frecuente asociación a obesidad abdominal, hipertensión, resistencia a la insulina y diabetes respalda el diagnóstico. La mayoría de los autores sostiene que los sujetos con síndrome metabólico y valores de apo-B por encima del percentil 90 deben diagnosticarse cp,p hiperlipemia familiar combinada y tratarse intensivamente por su alto riesgo cardiovascular. La detección de xantomas tendinosos en miembros de la familia o la existencia de hipercolesterolemia en un familiar menor de 10 años deben sugerir el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. En casos dudosos, con fenotipo IIA, se recomienda el genotipado del receptor LDL y el estudio de mutaciones en el gen de PCSK9 *(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)* o de la apo-B.

Tratamiento

La valoración de las alteraciones clínicas y bioquímicas mencionadas constituye el primer paso para instaurar un programa terapéutico. Algunos autores consideran la hiperlipemia familiar combinada como un estadio prediabético que requiere una atención terapéutica especial. Por ello, reducir la resistencia la insulina con metformina y pioglitazona, corregir la obesidad y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonato son objetivos complementarios del tratamiento de las alteraciones lipídicas, como lo es el tratamiento de la hipertensión arterial. Las medidas dietéticas no suelen bastar y, en general, hay que recurrir a la asociación de fármacos hipolipemiantes.

Según el fenotipo predominante, las estatinas o fibratos, solos o combinados, son los pilares del tratamiento farmacológico (v. más adelante Indicaciones de terapia farmacológica).

HIPERLIPEMIAS MIXTAS ESPORÁDICAS

Comprenden un grupo heterogéneo de individuos con hiperlipemia mixta (aumento de colesterol y triglicéridos, con fenotipo IIB, III o IV) no detectada entre sus familiares de primer grado, no atribuible a causas secundarias (obesidad, diabetes, síndrome metabólico) y para la que, de momento, es difícil señalar su etiología. Los valores de HDL colesterol suelen estar descendidos. Clínicamente se comportan igual que las hiperlipoproteinemias genéticas primarias, con riesgo de cardiopatía isquémica. Estudios recientes han demostrado que el 40%-60% de estos sujetos son portadores de las variantes S19WW o -1131T>C en el gen *APOA5;* se han identificado otros genotipos mediante estudios de asociación del genoma completo (GWA). Estos hallazgos subrayan la compleja naturaleza poligénica de los fenotipos mencionados, especialmente de la hipertrigliceridemia, con múltiples variantes genéticas que oscilan en frecuencia y repercusión. La asociación a defectos en la regulación del receptor LDL relacionadas con el envejecimiento o con variantes genéticas de apo-B o de PCSK9 explicaría la hipercolesterolemia. Los estudios genéticos (GWA) permitirán en los próximos años identificar y clasificar este complejo grupo de hiperlipemias mixtas. Por el momento, y según la gravedad de la alteración lipídica, deben tratarse con dieta y fármacos hipolipemiantes.

DÉFICIT DE LIPASA HEPÁTICA

Esta enzima hidroliza triglicéridos y fosfolípidos en las lipoproteínas residuales ricas en triglicéridos y en las LDL flotantes, para convertirlas en partículas más densas y, presumiblemente, más aterógenas. La alteración es poco frecuente, de transmisión autonómica recesiva. Se han descrito varias mutaciones que dan lugar a una hiperlipemia mixta, con hipertrigliceridemia importante por aumento de partículas β-VLDL, con xantomas eruptivos, lipemia *retinalis* y pancreatitis, LDL y HDL anormalmente ricas en triglicéridos y aumento de LDL colesterol y apo-B, con riesgo de cardiopatía isquémica prematura.

OTRAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS

AUMENTO DE LIPOPROTEÍNA (A)

La Lp(a) es una lipoproteína plasmática formada por una molécula de LDL (que le proporciona contenido en colesterol) y una glucoproteína específica, la apolipoproteína (a), unida de forma covalente a la molécula de apo-B100. Combina elementos estructurales de las lipoproteínas y del sistema de coagulación sanguínea ya que la apo-(a) tiene una homología notable con la molécula del plasminógeno y posee efectos protrombóticos y antifibrinolíticos.

La fuente de producción de Lp(a) es el hígado; sus concentraciones plasmáticas guardan relación inversa con el peso molecular de la apo-(a) y están determinadas genéticamente por variaciones en el gen de la apo-(a), con patrón hereditario autosómico dominante. Dependen más de la síntesis que del catabolismo, todavía mal conocido; los valores de Lp(a) permanecen estables a lo largo de la vida, sin relación con el tipo de dieta. La distribución de la Lp(a) en la población es continua, sin que exista otra lipoproteína con mayor amplitud de distribución (de 0 a más de 100 mg/dL; 0-1000 mg/L). Las concentraciones superiores a 30 mg/dL (300 mg/L) se asocian a riesgo de enfermedades cardiovasculares y dan lugar a xantomas subcutáneos. En la insuficiencia renal crónica y en la nefropatía diabética se producen elevaciones de Lp(a) que se relacionan con arteriosclerosis acelerada.

La naturaleza variable de la apo-(a) ha dificultado la estandarización de la medida de Lp(a), que no forma parte del cribado habitual de factores de riesgo lipídico. Se recomienda hacerlo en sujetos con enfermedad cardiovascular prematura o con antecedentes familiares de la misma.

El tratamiento de los aumentos de Lp(a) es poco satisfactorio. La dieta no influye y las estatinas, fibratos o resinas carecen de efectos importantes. El ácido nicotínico puede reducirlos hasta en un 40% y la plasmaféresis y aféresis de LDL lo hacen de forma transitoria. No existen estudios prospectivos aleatorizados que investiguen la reducción de Lp(a) y variables cardiovasculares.

HIPERAPOBETALIPOPROTEINEMIA

La apolipoproteína B-100 es el principal componente proteico de las VLDL y el único de las LDL. Como las LDL circulantes predominan sobre las VLDL, casi el 90% de la apo-B en plasma está transportada por LDL. Por ello, la medición de apo-B es un método fiable para valorar la concentración de partículas LDL en la circulación.

La hiperapobetalipoproteinemia, aumento de las concentraciones de apo-B (hiperapo-B), es un hallazgo frecuente en la hiperlipemia familiar combinada, hipercolesterolemia familiar, dislipemia diabética y otras dislipemias. La figura 8-17 resume las principales situaciones clínicas que cursan con aumento de apo-B-100. Cabe distinguir las que presentan elevación de LDL de las que tienen aumento combinado de LDL y VLDL, así como separar las causas primarias y secundarias más frecuentes. En todas las situaciones de hiperapo-B aumentan las partículas LDL pequeñas y densas, fácilmente modificadas y oxidadas y altamente aterogénicas.

La hiperapobetalipoproteinemia se debe al aumento de la síntesis hepática de apo-B y VLDL, sin alteraciones en el gen de la apo-B. Las concentraciones plasmáticas de los ácidos grasos posprandiales y en ayunas están elevadas, debido a su deficitaria captación por el tejido adiposo. El elevado flujo de ácidos grasos hacia el hígado estimula la producción de apo-B y partículas VLDL ricas en triglicéridos ($VLDL_1$). Esta situación es característica de los estados de resistencia a la insulina.

La hiperapo-B es un fiel indicador del aumento de partículas aterogénicas circulantes [VLDL, IDL, LDL y Lp(a)] y a partir de valores plasmáticos de apo-B de 120 mg/dL (1,2 g/L) existe una progresiva elevación del riesgo cardiovascular. El tratamiento se basa en una dieta con bajo contenido en grasa total, para evitar la elevación posprandial de los ácidos grasos, y la administración de fármacos hipolipemiantes, fundamentalmente estatinas, para reducir las concentraciones de apo-B (v. Indicaciones de terapia farmacológica).

HIPOLIPOPROTEINEMIAS PRIMARIAS

ABETALIPOPROTEINEMIA E HIPOBETALIPOPROTEINEMIA

La *abetalipoproteinemia* es una rara enfermedad (menos de 1 caso por millón de habitantes) autosómica recesiva, de presentación infantil, caracterizada por la ausencia total de producción de las lipoproteínas que contienen apo-B (quilomicrones, VLDL, IDL y LDL). La síntesis de apo-B100 en el hígado y de apo-B48 en el intestino están conservadas y tanto el gen de la apo-B como su expresión (mRNA) son normales. Está causada por mutaciones con pérdida de función en el gen que codifica la proteína microsómica transportadora de triglicéridos (*microsomal triglyceride transfer protein,* MTP), localizada en el retículo endoplásmico de enterocitos y hepatocitos, imprescindible para el acoplamiento y secreción intestinal y hepática de las lipoproteínas que contienen apo-B.

Los valores plasmáticos de triglicéridos y colesterol son extremadamente bajos. Los triglicéridos apenas se detectan en ayunas y no se elevan después de la ingestión de grasa; el colesterol total oscila entre 20 y 40 mg/dL (0,5 y 1 mmol/L) y está transportado por las HDL. Existe un profundo déficit de vitaminas liposolubles.

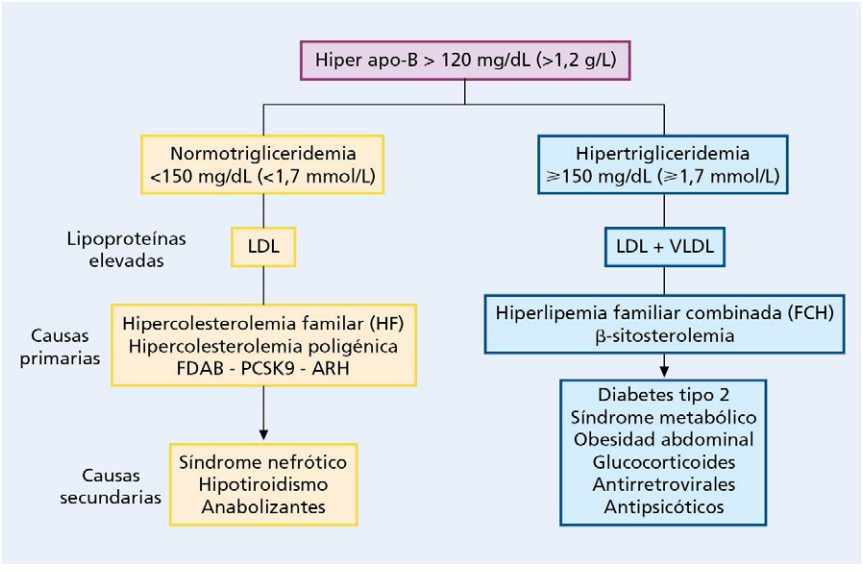


Figura 8-17 Principales situaciones clínicas que cursan con aumento de apo-B-100. ARH: hipercolesterolemia autosómica recesiva; FDAB: apo-B defectuosa familiar; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proteína encargada de hidrolizar el receptor LDL; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. Mutaciones con ganancia de función en el gen codificante causan hipercolesterolemia. (Modificado de Sniderman A et al. Nature Rev Endocrinol 2010.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Clínicamente hay esteatorrea, malabsorción de vitaminas liposolubles y graves alteraciones neurológicas (ataxia espinocerebelosa, polineuritis, retraso mental), musculares (miopatía cérea), cardíacas (arritmias), oculares (retinitis pigmentaria) y hematológicas (acantocitosis). Las manifestaciones neuromusculares parecen secundarias a defectos en el transporte plasmático de tocoferol. Se han descrito también depósitos de triglicéridos en los enterocitos y en el hígado. Los heterocigotos obligados (padres del paciente) mantienen lípidos normales y carecen de manifestaciones clínicas.

Se distinguen dos variantes: en la primera, abetalipoproteinemia normotrigliceridémica, el proceso de incorporación de la apo-B48 a los quilomicrones es normal (estas partículas se detectan en el período posprandial), pero falla la producción hepática de VLDL y no se detectan LDL en plasma. Clínicamente predominan la ataxia y la acantocitosis. En la otra forma, denominada enfermedad por depósito de quilomicrones, el hígado secreta VLDL con apo-B100, pero falla la producción intestinal de quilomicrones por un defecto selectivo en la incorporación de apo-B48. Existe malabsorción, con intensa esteatorrea y depósito de grasa en la mucosa intestinal.

La *hipobetalipoproteinemia familiar* es un síndrome autosómico dominante, de presentación en la infancia, caracterizado por concentraciones plasmáticas bajas de colesterol total, LDL-colesterol y apo-B, debido a mutaciones en el gen de la apo-B que interfieren la transcripción de una molécula normal de esta apolipoproteína. Se han descrito varias mutaciones, algunas de las cuales dan lugar a formas truncadas de apo-B que pueden identificarse en el plasma. Los heterocigotos muestran concentraciones plasmáticas de apo-B y LDL-colesterol un 25%-50% más bajas de lo normal; los afectados permanecen clínicamente asintomáticos. Parecen protegidos frente al desarrollo de la aterosclerosis, no desarrollan esteatosis hepática y gozan de mayor longevidad.

Los homocigotos muestran valores plasmáticos de apo-B y LDL-colesterol extremadamente bajos o ausentes. En este último caso (homocigotos por alelos nulos), el fenotipo resulta indistinguible del de la abetalipoproteinemia, y sufren las mismas manifestaciones clínicas. El *diagnóstico* de la abetalipoproteinemia y de la hipobetalipoproteinemia debe sospecharse por la clínica y al detectar concentraciones plasmáticas extremadamente bajas de colesterol y triglicéridos. Su confirmación exige la demostración, en laboratorios especializados, de ausencia de apo-B, formas truncadas de la misma, etc.

El *tratamiento* de la abetalipoproteinemia y de los homocigotos con hipobetalipoproteinemia familiar es similar y se basa en la restricción de grasa de la dieta y la administración de vitaminas liposolubles.

El uso de triglicéridos de cadena media puede ser útil. En los niños se añadirá un suplemento de ácidos grasos esenciales (5 g/día de aceite de maíz o girasol). La capacidad intestinal para absorber grasa aumenta con la edad y los adultos con abetalipoproteinemia toleran dietas con 60-70 g de grasa al día. Se recomienda la ingesta de tanta grasa como sea tolerable sin provocar esteatorrea. El tratamiento con vitamina E es eficaz para prevenir las complicaciones neurológicas; es fundamental su administración temprana. Se recomienda administrar preparados hidrosolubles de vitamina A y, en caso de diátesis hemorrágica, añadir suplementos de vitamina K.

Los heterocigotos con hipobetalipoproteinemia suelen permanecer asintomáticos. En casos de larga evolución con valores muy bajos de lípidos se han descrito complicaciones neurológicas; deben administrarse entonces suplementos de vitamina E.

El *déficit de PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)* por mutaciones con pérdida de función en el gen codificante de esta proteína reguladora del receptor LDL en el hígado da lugar a una fenocopia de la hipobetalipoproteinemia. Los sujetos afectos tienen sobreexpresión de los receptores LDL, aumento del catabolismo de estas lipoproteínas y valores muy bajos de colesterol LDL desde el nacimiento, con el beneficio de una importante reducción del riesgo coronario.

HIPOALFALIPOPROTEINEMIAS

Se considera que existe hipoalfalipoproteinemia cuando el valor de HDL-colesterol queda por debajo del percentil 10 según la distribución en la población o cuando es inferior a 35 mg/dL (0,9 mmol/L) en los varones o a 40 mg/dL (1,03 mmol/L) en mujeres premenopáusicas.

Tabla 8-8 Causas más frecuentes de hipoalfalipoproteinemias (disminución de HDL)

Hipoalfalipoproteinemias primarias (genéticas)
Déficit de apo-A_I
Variantes de apo-A_I
Déficit de LCAT
Enfermedad de Tangier
Déficit de lipoproteín-lipasa
Déficit de apo-C_{II}
Déficit de glucocerebrosidasa (heterocigotos)
Hipoalfalipoproteinemia familiar
Hipoalfalipoproteinemias secundarias
Ingesta de fármacos
Progestágenos
Andrógenos
Anabolizantes
Betabloqueantes
Diuréticos tiazídicos
Derivados del ácido retinoico
Otras
Sexo masculino
Tabaquismo
Obesidad, sedentarismo
Síndrome de insulín-resistencia
Diabetes mellitus tipo 2
Hipertrigliceridemia
Dieta baja en grasa y rica en hidratos de carbono

LCAT: lecitín-colesterol aciltransferasa.

Suele asociarse a riesgo cardiovascular elevado. Aproximadamente el 5% de los pacientes con cardiopatía isquémica antes de los 50 años presenta hipoalfalipoproteinemia como única anomalía lipídica, que en el 20%-30% de los casos se asocia a hipertrigliceridemia.

La concentración plasmática de HDL-colesterol es el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales. En la tabla 8-8 se recogen las hipoalfalipoproteinemias más importantes. Las de origen genético son raras y sólo en algunos casos se han identificado los defectos moleculares. Los déficits de LPL y de apo-C_{II} quedaron descritos en el apartado de hipertrigliceridemias primarias. En la clínica general, más del 85% de las hipoalfalipoproteinemias son secundarias y se asocian a hipertrigliceridemia; el tabaquismo y la obesidad con resistencia a la insulina son las causas más frecuentes.

Mutaciones de apo-A_I

La apo-A_I constituye el 70% del componente proteico de las HDL y es la estructura indispensable de las HDL nacientes, que aceptan el colesterol de los tejidos. Se han descrito mutaciones en el *locus* de la apo-A_I, algunas de las cuales dan lugar al déficit casi completo de apo-A_I, de forma aislada o asociada a déficit de apo-C_{III}. También se conocen deleciones completas del complejo genético A_I-C_{III}-A_{IV}-A_V. Estos sujetos, con valores de HDL-colesterol entre 0 y 7 mg/dL (0-0,18 mmol/L), presentan cardiopatía isquémica prematura, opacidad corneal y xantomas planos. La herencia parece ser autosómica codominante; los heterocigotos muestran descensos de apo-A_I y de HDL-colesterol al 50% de los valores normales.

Existen otras mutaciones de apo-A_I causantes de variaciones estructurales en su molécula y que pueden asociarse a concentraciones muy bajas de HDL-colesterol. La mejor conocida es la denominada apo-$A_{I\text{-}Milano}$ por sustitución de arginina por cisteína en el aminoácido 173. Los valores de HDL son un 33% más bajos de lo normal, y los de apo-A_I un 60%. El catabolismo de esta forma de apo-A_I es más rápido de lo normal; el transporte reverso del colesterol es muy eficaz. La variante apo-$A_{I\text{-}Milano}$ se asocia a longevidad y ausencia de cardiopatía isquémica y experimentalmente ha sido administrada en infusión a pacientes con síndrome coronario agudo con buenos resultados.

Recientemente se han descrito variantes de apo-A_I que se asocian con la producción de amiloidosis sistémica.

Déficit de lecitín-colesterol-aciltransferasa (LCAT)

La LCAT es imprescindible para esterificar el colesterol y transformar las HDL nacientes en partículas esféricas maduras, donde la apo-A_I actúa como cofactor de la enzima. Su déficit produce elevación (por encima del 70%) del colesterol libre en plasma, con aumento del cociente colesterol libre/esterificado. La carencia de colesterol esterificado impide la formación de partículas HDL maduras y provoca el descenso del HDL-colesterol plasmático a concentraciones inferiores a 10 mg/dL (0,26 mmol/L), con grados variables de hipertrigliceridemia. En el plasma normal existen dos formas de actividad de esta enzima, conocidas como α-LCAT y β-LCAT. El déficit parcial, que afecta exclusivamente a α-LCAT, causa la denominada *enfermedad de los ojos de pez,* con graves opacidades corneales por depósito de colesterol libre que producen pérdida visual y requieren trasplante corneal. En el déficit de ambas formas *(déficit familiar de LCAT)* hay además anemia hemolítica, proteinuria e insuficiencia renal crónica. La enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva. A pesar de los valores tan bajos de HDL, no es frecuente la cardiopatía isquémica.

Enfermedad de Tangier

Rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por un profundo déficit o ausencia total de HDL en el plasma y concentraciones normales-bajas de LDL-colesterol. Su base molecular se explica por mutaciones en la proteína de transporte ABCA1 *(ATP-binding cassette transporter A1),* responsable de expulsar colesterol al exterior de la célula y de generar y estabilizar las partículas de HDL maduras. La pérdida de esta función permite el depósito de ésteres de colesterol en los macrófagos y sistema retículo endotelial y un rápido aclaramiento de las HDL circulantes. Clínicamente hay hipertrofia amigdalar de coloración anaranjada, hepatoesplenomegalia, adenopatías, opacidades corneales, polineuritis y depósito de ésteres de colesterol en la médula ósea y mucosa intestinal; en la mayoría de casos existe cardiopatía isquémica. Los valores de HDL-colesterol oscilan entre 0-10 mg/dL (0-0,26 mmol/L), y los de apo-A_I descienden al 1%-3% de sus valores normales, con triglicéridos normales o elevados. Los valores bajos de LDL-colesterol pueden atenuar el riesgo cardiovascular.

La enfermedad carece por ahora de tratamiento. Queda por determinar hasta qué punto algunas mutaciones del gen *ABCA1* podrían contribuir a los síndromes de hipoalfalipoproteinemia familiar.

Hipoalfalipoproteinemia familiar

Consiste en la agrupación familiar (herencia autosómica dominante) de concentraciones de HDL-colesterol bajas, generalmente entre 20 y 30 mg/dL (0,5-0,8 mmol/L) y elevación del riesgo cardiovascular. Los valores de LDL-colesterol y triglicéridos son normales o bajos. La clínica está marcada por la cardiopatía isquémica temprana y no existen hallazgos físicos característicos. Se han descrito polimorfismos y mutaciones en diversos genes que resultan en hipoalfalipoproteinemia, los mejor conocidos afectan al gen *ABCA1*, responsables del 20% de casos de hipoalfalipoproteinemia familiar. No es rara la asociación de defectos en *ABCA1* y otros genes implicados en el metabolismo de las HDL, como *APOA1* y *CETP*. La mitad de casos de hipoalfalipoproteinemia familiar se explican por hiperactividad de la lipasa hepática, mutaciones en el *locus* de $A_I/C_{III}/A_{IV}/A_V$ o resistencia a la insulina. Los heterocigotos para mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa muestran también hipoalfalipoproteinemia.

Diagnóstico de las hipoalfalipoproteinemias

Es de gran ayuda el estudio de los antecedentes familiares. La mayoría de los sujetos con valores de HDL-colesterol inferiores a 35 mg/dL (0,9 mmol/L) tienen un riesgo aumentado de cardiopatía isquémica. Deben buscarse posibles causas (obesidad, diabetes) ya que la mayor parte de las hipoalfalipoproteinemias son secundarias y pueden corregirse si se actúa sobre la causa determinante.

Tratamiento de las hipoalfalipoproteinemias

En la mayoría de los procesos genéticos no es posible el tratamiento y, en otros, como en la variante apo-$A_{I\text{-}Milano}$, este es obviamente innecesario. Se instaurará tratamiento para las hipoalfalipoproteinemias secundarias a obesidad, síndrome metabólico, tabaquismo, diabetes mellitus tipo 2, dieta muy baja en grasa y rica en hidratos de carbono o fármacos (v. tabla 8-8). El ejercicio físico habitual eleva las HDL. Los fibratos y el ácido nicotínico elevan las HDL y pueden ser útiles en algunos casos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Aguilar-Salinas C, Gómez-Díaz R, Tusié-Luna MT. Cincuenta años de estudio de las hiperlipidemias primarias: El caso de la hiperlipidemia familiar combinada. Invest Clin 2010; 51: 145-159.

Brouwers MCGJ, De Graaf J, Van Greevenbroeck MMJ, Schaper N, Stenhouwer CDA, Stalenhoef AFH. Novel drugs in familial combined hyperlipidemia: lessons from type 2 diabetes mellitus. Current Opin Lipidol 2010; 21: 530-538.

Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011; 32: 1345-1361.

Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: present status. Eur Heart J 2010; 31: 2844-2853.

Sniderman A, Couture P, De Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. Nature Rev Endocrinol 2010; 6: 336-346.

HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS*

Las alteraciones del perfil lipoproteico plasmático o fenocopias con las que se manifiestan las denominadas hiperlipemias secundarias son superponibles a los distintos fenotipos con los que se expresan las hiperlipemias primarias. Aunque el número de entidades clínicas y circunstancias capaces de inducir una hiperlipemia secundaria es relativamente amplio (v. tabla 8-7), muchas de ellas son anecdóticas por su rareza y en otros casos se trata de enfermedades agudas o situaciones transitorias, por lo que los posibles efectos sobre el riesgo cardiovascular son irrelevantes. Por estas razones, se describirán sólo los aspectos diagnósticos y terapéuticos de las hiperlipemias secundarias más frecuentes en la práctica clínica o las que tienen especial importancia por su relación con el riesgo para la enfermedad cardiovascular.

ALCOHOL

El consumo y abuso de alcohol es, junto a la diabetes mellitus, una de las causas más frecuentes de hipertrigliceridemia en la práctica clínica. En los sujetos sanos se observa una transitoria y ligera elevación de los triglicéridos plasmáticos después de la ingesta de alcohol. El consumo de NAD que se produce durante la oxidación del alcohol hace que la disponibilidad de la enzima disminuya, con lo que se bloquea parcialmente la oxidación de ácidos grasos en el hígado. La consecuencia es una mayor síntesis de triglicéridos que se almacenan en el propio hígado y un aumento de la secreción hepática de los mismos que se incorporan a las VLDL. Los pacientes con hiperlipemias genéticas, como hipertrigliceridemia familiar, hipertrigliceridemia esporádica e hiperlipemia familiar combinada, son especialmente sensibles a los efectos del alcohol incluso ingerido en pequeñas cantidades, y este efecto se magnifica cuando su ingesta se acompaña de comidas ricas en grasa. Cuando el acúmulo de VLDL en el plasma es importante, estas partículas competirán en el período postabsortivo con los quilomicrones para su metabolización por la LPL, y el resultado será que en algunos pacientes se presentará una hiperlipemia masiva con las manifestaciones clínicas propias del síndrome quilomicronémico. Por otra parte, el consumo de alcohol en cantidades del orden de 20 g/día induce un aumento en la concentración plasmática de HDL, lo que explica en parte el efecto protector del alcohol sobre el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. Sin embargo, si se tiene en cuenta la acción nociva del alcohol en distintos órganos y tejidos no es pertinente recomendar su consumo en virtud de los posibles efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular.

*J. Pedro-Botet Montoya

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia alcohólica consiste en la supresión del tóxico. En los pacientes con quilomicronemia y riesgo de pancreatitis, si no se consigue que abandonen el hábito alcohólico, estará indicada la administración de un fibrato.

OBESIDAD

El hallazgo más llamativo en los pacientes obesos es el descenso en la concentración plasmática de HDL-colesterol. Existe, por otra parte, una correlación positiva entre la masa grasa del organismo y la concentración plasmática de triglicéridos, VLDL-triglicéridos y LDL-colesterol. Una situación de especial relevancia en relación con el riesgo cardiovascular es la obesidad de tipo visceroabdominal en los pacientes con síndrome metabólico.

El tratamiento de las alteraciones lipídicas asociadas a la obesidad, y en especial en los pacientes con síndrome metabólico, consiste en un aumento de la actividad física de tipo aeróbico para aumentar la sensibilidad a la insulina y en una dieta con restricción calórica. Si después de un plazo de tiempo prudencial no se ha conseguido la concentración deseable de lípidos plasmáticos en función del grado de riesgo cardiovascular del paciente, se deberá plantear la administración de fármacos hipolipemiantes de acuerdo con las pautas generales de tratamiento de las hiperlipemias.

DIABETES MELLITUS

La lipemia diabética con quilomicronemia en ayunas y aumento de las VLDL en el plasma de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 no tratada es de observación poco frecuente. Se debe a una disminución de la actividad LPL en el músculo y tejido adiposo y también a un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos en relación con la mayor oferta de glucosa y ácidos grasos al hígado. Cursa con manifestaciones clínicas propias del síndrome quilomicronémico en función de la magnitud de la hipertrigliceridemia y revierte con el incremento de la actividad LPL que sigue a la administración de insulina. En los pacientes con mal control de la diabetes suele haber un aumento de los triglicéridos plasmáticos, con LDL-colesterol normal o elevado y disminución del HDL-colesterol.

La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo en la diabetes mellitus tipo 2 condicionan un mayor aporte de ácidos grasos hacia el hígado, con un importante aumento de la síntesis hepática de triglicéridos. Además, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia inducen en el hígado la expresión de factores de transcripción que activan los genes involucrados en la lipogénesis hepática *de novo*. Ambos mecanismos conducen a la esteatosis hepática y a una aumentada secreción de VLDL al plasma. Los hechos característicos de la dislipemia diabética son en consecuencia una hipertrigliceridemia con lipemia posprandial alterada, a la que se añade un acúmulo en el plasma de partículas residuales de los quilomicrones y residuales de las VLDL y una disminución de la concentración plasmática de HDL. Por lo que respecta al LDL-colesterol, su concentración plasmática suele ser cuantitativamente normal pero con un predominio de partículas de LDL «pequeñas y densas» que son fuertemente aterogénicas.

En todos los pacientes afectos de diabetes mellitus con alteraciones lipoproteicas debe extremarse el control metabólico de la diabetes. La metformina puede contribuir a disminuir el LDL-colesterol y los triglicéridos plasmáticos y las tiazolidinedionas aumentan la concentración plasmática de HDL-colesterol y de LDL-colesterol.

Si después de adoptar las medidas destinadas a conseguir el mejor control posible de la diabetes persisten las alteraciones lipoproteicas, debe instaurarse tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Los fibratos, y en especial el fenofibrato, son los fármacos de elección en las hipertrigliceridemias y las estatinas en las hipercolesterolemias; ambos pueden asociarse en los pacientes con hiperlipemia mixta, siempre y cuando se monitorice estrechamente al paciente por la posible aunque poco frecuente toxicidad muscular y hepática. En ocasiones para conseguir los objetivos terapéuticos en términos de LDL-colesterol será necesario asociar ezetimiba a las estatinas. La *American Diabetes Association* establece con un nivel de evidencia A que en los diabéticos sin enfermedad cardiovascular manifiesta el objetivo es conseguir que el LDL-colesterol sea inferior a 100 mg/dL (2,6 mmol/L) y en el caso de los mayores de 40 años recomienda administrar estatinas independientemente de la concentración basal de LDL-colesterol con el objetivo de que este descienda entre un 30% y un 40%. También debe considerarse el tratamiento farmacológico, aunque con un nivel de evidencia E, en los individuos menores de 40 años que con la modificación del estilo de vida no consigan los objetivos lipídicos. En el caso de los pacientes que han presentado ya manifestaciones de enfermedad cardiovascular y con un nivel de evidencia A, el objetivo para el LDL-colesterol es que descienda entre un 30% y un 40%, y en estos mismos pacientes, pero con un nivel de evidencia B, es conveniente que el LDL-colesterol descienda por debajo de 70 mg/dL (1,8 mmol/L). Por último, y con un nivel de evidencia C reconoce que la concentración deseable de triglicéridos debe estar por debajo de 150 mg/dL (1,7 mmol/L) y que la concentración de HDL-colesterol esté por encima de 40 mg/dL (1,0 mmol/L) en el varón y de 50 mg/dL (1,3 mmol/L) en la mujer.

HIPOTIROIDISMO

La hipercolesterolemia por aumento del LDL-colesterol es una alteración frecuente en el hipotiroidismo primario y aproximadamente el 40% de los pacientes con hipercolesterolemia asociada a hipotiroidismo presenta además hipertrigliceridemia. La disminución en la actividad de los receptores hepáticos para las LDL, junto a una disminución de la actividad de la lipasa hepática, son las responsables de las alteraciones lipoproteicas en estos pacientes. Por otra parte, los hipotiroideos que son homocigotos para el alelo e^2 de la apo-E pueden presentar el florido cuadro de la disbetalipoproteinemia o hiperlipoproteinemia tipo III.

Desde un punto de vista práctico, es imperativa la determinación de la TSH plasmática en todo paciente con hipercolesterolemia aparecida *de novo* o cuando en un paciente hipercolesterolémico tratado con estatinas se observe una pobre respuesta terapéutica o presente manifestaciones clínicas o bioquímicas de miopatía. Si persisten las anormalidades lipoproteicas después de conseguir el estado eutiroideo con la administración de L-tiroxina, deberá indicarse tratamiento hipolipemiante de acuerdo con las pautas generales. La administración de L-tiroxina con la finalidad de mejorar el perfil lipoproteico en los pacientes con hipotiroidismo subclínico ofrece resultados nulos o muy modestos. Sin embargo, para minimizar el riesgo de miopatía por hipolipemiantes en los pacientes dislipémicos con hipotiroidismo subclínico es aconsejable instaurar tratamiento con L-tiroxina previamente a la administración de estatinas o fibratos.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y SÍNDROME NEFRÓTICO

Más de la mitad de los pacientes con insuficiencia renal crónica, tratados o no con hemodiálisis, presentan disminución del HDL-colesterol junto a hipertrigliceridemia leve o moderada por aumento de las VLDL, de las IDL y de partículas residuales de los quilomicrones con un alto potencial aterogénico. Además, hay un elevado predominio en el plasma de la subclase de LDL «pequeñas y densas», que son también fuertemente aterogénicas. El trasplante temprano es la mejor terapéutica, aunque los glucocorticoides y la ciclosporina después del mismo pueden contribuir a la persistencia de alteraciones del perfil lipoproteico.

El tratamiento consiste en la práctica de ejercicio físico aeróbico, para disminuir la resistencia a la insulina, y las medidas dietéticas generales de tratamiento de las dislipemias. La administración de estatinas es eficaz en la prevención de la enfermedad cardiovascular en los estadios tempranos de la insuficiencia renal crónica, mientras que su efectividad parece muy limitada en los estadios terminales. Si por razón de la alteración lipoproteica se utilizaran fibratos, deberían administrarse en días alternos y sólo a mitad de la dosis habitual.

La hipercolesterolemia a base del LDL-colesterol es la alteración lipídica más frecuente del síndrome nefrótico. La pérdida urinaria de proteínas estimula la síntesis de LDL y se acompaña de una actividad deficiente de los receptores LDL en los pacientes con este síndrome. La concentración de HDL-colesterol suele ser normal o baja debido a una disminución de la LCAT por pérdidas urinarias de la enzima. A medida que aumenta la proteinuria, las concentraciones elevadas de LDL-colesterol también pueden acompañarse de un aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos por una disminución de su catabolismo. Las estatinas revierten las

alteraciones de las lipoproteínas que contienen apo-B (LDL y VLDL), con reducción de la tasa de síntesis de las LDL y aumento del catabolismo de las VLDL. El desarrollo de la dislipemia del síndrome nefrótico es independiente de la enfermedad renal de base, y contribuye al elevado riesgo cardiovascular de estos pacientes.

HIPERLIPEMIAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS

Los fármacos capaces de inducir hiperlipidemias se han incluido en la tabla 8-7, y aquí sólo se describirán los de mayor importancia en la práctica clínica.

Hormonas sexuales femeninas

El efecto más común de los estrógenos es el aumento de la concentración plasmática de triglicéridos debido a un incremento de la producción hepática de VLDL y también un aumento de las HDL a causa de la disminución de la actividad de la lipasa hepática. Los estrógenos administrados en el contexto del tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia disminuyen la concentración plasmática de LDL-colesterol debido a que inducen un aumento en la actividad de los receptores hepáticos para las LDL. Por otra parte, los progestágenos pueden favorecer un aumento del LDL-colesterol y en parte pueden contrarrestar el efecto de los estrógenos sobre los triglicéridos y sobre el HDL-colesterol. Aunque el tratamiento hormonal sustitutivo en la mujer menopáusica mejora el perfil lipoproteico hay que destacar que estos cambios no se acompañan de una disminución de la morbimortalidad cardiovascular, y en el caso de las mujeres con enfermedad coronaria previa la aumentan. Por estas razones, está formalmente contraindicado el tratamiento hormonal sustitutivo con la finalidad de prevenir la enfermedad cardiovascular.

Fármacos antihipertensivos

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los triglicéridos y el LDL-colesterol y disminuir la concentración de HDL-colesterol. Sin embargo, a largo plazo y a las dosis bajas usualmente utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial los diuréticos no modifican los lípidos plasmáticos. Los betabloqueantes inducen un aumento moderado de los triglicéridos y una disminución del HDL-colesterol, pero los selectivos y especialmente los que presentan actividad simpaticomimética intrínseca no modifican el perfil lipoproteico. Por su parte, los alfabloqueantes muestran un discreto efecto beneficioso al disminuir las concentraciones de LDL-colesterol, y los bloqueantes de los canales del calcio tienen un efecto neutro sobre los lípidos plasmáticos.

Tratamiento antirretroviral

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), compuesto por combinaciones de fármacos que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y nucleótidos (ITIANt), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) e inhibidores de la proteasa viral (IP) ha significado para muchos pacientes la aparición de un cuadro metabólico con resistencia a la insulina, dislipemia y alteraciones de la distribución de la grasa corporal con pérdida de grasa subcutánea y un relativo aumento de la grasa central, de la grasa en las mamas y de la grasa en la parte superior de la espalda («giba de búfalo»). La prevalencia de dislipemia en los pacientes que reciben TARGA oscila entre un 60% al 100% para la hipertrigliceridemia y entre el 10% y el 70% para la hipercolesterolemia. Los IP clásicos y los análogos de la timidina son los fármacos con un peor perfil metabólico. Los IP inhiben de forma selectiva la degradación proteosómica de la apo-B, aumentan la síntesis de las VLDL e incrementan la concentración plasmática de triglicéridos, particularmente el ritonavir, el lopinavir y el tipranavir. Atazanavir, saquinavir y darunavir son los que ofrecen un perfil lipídico más favorable. Por su parte, los ITIAN afectan al metabolismo lipídico por un mecanismo de toxicidad mitocondrial, cuya intensidad depende del fármaco. En este sentido, el d4t incrementa el colesterol plasmático y la trigliceridemia, que disminuyen tras su sustitución por el abacavir o el tenofovir. En cuanto a los ITINAN, la nevirapina y el efavirenz pueden inducir un aumento del HDL-colesterol secundario a un incremento de la síntesis hepática de apo-A-I. Aunque se han descrito elevaciones de los triglicéridos con los ITINAN, la hipertrigliceridemia de los IP mejora cuando estos son remplazados por la nevirapina o el efavirenz. Los ITINAN de segunda generación como la etravirina y la rilpivirina alteran los lípidos en menor medida que sus predecesores. Los agentes antirretrovirales pertenecientes a nuevas familias como los inhibidores de la entrada (la enfuvirtida, el maraviroc) y de la proteína integrasa del HIV (el raltegravir) tienen un efecto neutro en el perfil lipídico, y pueden incluso mejorarlo al cambiar a estos fármacos desde otros con peor perfil. Hay que destacar que la magnitud del aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con sida es moderado y mucho menor del que se había augurado, y que en estos pacientes la continuidad del tratamiento antirretroviral combinado es de máxima prioridad a pesar de los efectos metabólicos adversos.

El tratamiento dietético y los cambios en el estilo de vida tienen una eficacia limitada sobre la lipodistrofia y las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas. Dado que en ocasiones la hipertrigliceridemia puede ser importante y con riesgo de desencadenar un episodio de pancreatitis aguda, debe considerarse en estos casos la administración de un fibrato. La indicación para iniciar tratamiento con estatinas vendrá dada de acuerdo con los criterios del tratamiento general de las dislipemias. La administración de estatinas en los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa conlleva un mayor riesgo de toxicidad muscular ya que la metabolización por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) es común a ambos grupos farmacológicos, con la excepción de la fluvastatina que lo hace por el CYP2C9 y la pravastatina y la pitavastatina que se metabolizan por una vía diferente. Estas son, por tanto, las estatinas de elección en los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa, aun cuando hay datos que indican que la atorvastatina en dosis moderada también es bien tolerada. Según el perfil farmacocinético de la rosuvastatina, no serían de esperar interacciones con inhibidores de la proteasa o ITINAN. Sin embargo, y a pesar de su mínimo metabolismo a través del CYP, se ha descrito una potencial interacción con lopinavir/ritonavir, por lo que hasta que no se lleven a cabo estudios adicionales, debería usarse con precaución también con los inhibidores de la proteasa. Si se tiene en cuenta que, en ocasiones, puede ser necesario asociar un fibrato a una estatina, habrá que escoger el fenofibrato y ser extremadamente estrictos para detectar cuanto antes las posibles manifestaciones de daño muscular. Por otra parte, la utilización de ezetimiba, en monoterapia o asociada a otros hipolipemiantes, podría ampliar las posibilidades terapéuticas de estos enfermos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2011. Diabetes Care 2011; 34(Suppl 1): S4-S10.

Carmena R, Ascaso JF. Tratamiento integral de la dislipemia diabética: beneficios y nuevas alternativas terapéuticas. Med Clin (Barc) 2010; 134: 406-411.

Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dubé MP et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. Circulation 2008; 118: 198-210.

Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 49(Suppl 2): 79-85.

Lacquaniti A, Bolignano D, Donato V, Bono C, Fazio MR, Buemi M. Alterations of lipid metabolism in chronic nephropathies: mechanisms, diagnosis and treatment. Kidney Blood Press Res 2010; 33: 100-110.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPEMIAS*

DETECCIÓN DE LAS HIPERLIPEMIAS

Por su condición de factor de riesgo cardiovascular, la detección de las hiperlipemias pretende instaurar un tratamiento que contribuya a retrasar o prevenir el desarrollo de la arteriosclerosis. La detección y el tratamiento de una hipertrigliceridemia grave (hiperquilomicronemia) ayudarán a evitar el riesgo de pancreatitis aguda y, en el caso de

*R. Carmena Rodríguez

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las dislipemias secundarias, su descubrimiento permitirá el diagnóstico de otras enfermedades.

Deben medirse, en ayunas, colesterol total, triglicéridos y HDL-colesterol; el LDL-colesterol se calcula mediante la fórmula de Friedewald si los triglicéridos son inferiores a 400 mg/dL (4,5 mmol/L):

$$\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - (\text{HDL-colesterol} + \text{triglicéridos}/5)$$

Si se utilizan unidades del Sistema Internacional (SI), el denominador de los triglicéridos es 2,2. El LDL-colesterol puede medirse directamente con reactivos comerciales. Para las determinaciones del colesterol total, HDL, LDL, Lp(a) y apo-B no es necesario el ayuno.

Una parte importante del diagnóstico es determinar qué lipoproteínas se encuentran aumentadas o disminuidas y llevar a cabo una clasificación. La propuesta por Fredrickson y la OMS, basada en fenotipos, sigue vigente aunque está siendo progresivamente reemplazada, especialmente en el complejo campo de las hipertrigliceridemias, por la genética molecular.

La detección de una hiperlipemia es un aspecto más de la valoración global del riesgo cardiovascular y deberá complementarse con la anamnesis y la exploración física del paciente, con especial hincapié en los siguientes puntos:

- *Hábitos personales* en relación con consumo de tabaco y alcohol, dieta, estilo de vida, ejercicio físico, estrés y variaciones del peso corporal.
- *Toma de medicamentos* detallados que puedan influir sobre los lípidos, la glucemia y la presión arterial (betabloqueantes, tiazidas, glucocorticoides, anovulatorios).
- *Antecedentes personales,* con búsqueda de manifestaciones subjetivas de isquemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus y otros procesos causantes de *hiperlipemias secundarias* (hipotiroidismo, síndrome nefrótico, cirrosis biliar primaria).
- *Antecedentes familiares* de arteriosclerosis, hiperlipemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad. La existencia de enfermedad coronaria en la familia constituye un factor de riesgo para el paciente.

La *exploración física* incluirá la palpación de los pulsos y la determinación de la presión arterial, el peso, la talla y el perímetro abdominal, con especial atención a la presencia de arco corneal (significativo en sujetos de menos de 50 años), xantelasmas, lipemia *retinalis* y xantomas eruptivos, tuberosos o tendinosos.

Los *objetivos terapéuticos* dependerán del riesgo cardiovascular en cada paciente. Los sujetos con enfermedad cardiovascular conocida (infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, ictus), los diabéticos tipo 2 o tipo 1 con microalbuminuria y los pacientes con insuficiencia renal crónica se encuentran ya en una situación de alto riesgo cardiovascular y requieren tratamiento intensivo de la dislipemia y resto de factores de riesgo. Para la población aparentemente sana, las Sociedades Europeas de Arteriosclerosis y Cardiología (EAS/ESC) recomiendan calcular su riesgo cardiovascular global con tablas SCORE y estimar el riesgo de un accidente cardiovascular mortal en los próximos 10 años. Un valor igual o superior al 5% es considerado de alto riesgo y exige tratamiento intensivo. El LDL colesterol ha sido el parámetro lipídico más estudiado en estudios prospectivos de intervención con dieta y fármacos y su reducción se sigue del descenso del riesgo cardiovascular. La tabla 8-9 muestra los objetivos de LDL colesterol según los criterios del programa ATP III, que básicamente coinciden con los publicados por otras sociedades científicas europeas. La tabla 8-10 muestra los objetivos terapéuticos en sujetos de alto riesgo; junto al LDL colesterol se añaden parámetros que reflejan la cantidad de lipoproteínas aterógenas circulantes, como apo-B y colesterol no HDL (el que resulta de restar a la cifra de colesterol total la del HDL colesterol). En todos los casos, el objetivo para la trigliceridemia es conseguir valores por debajo de 150 mg/dL (1,7 mmol/L).

Tabla 8-9 Objetivos del LDL-colesterol según el riesgo cardiovascular (CV) global

RIESGO CV EN 10 AÑOS	CATEGORÍA DE RIESGO	OBJETIVO DE LDL-COLESTEROL mg/dL (mmol/L)
<10%	Bajo o moderado	<160 (4,1)
10-20%	Intermedio	<130 (3,4)
>20%	Alto	<100 (2,6)*

*En sujetos de riesgo muy elevado (p. ej., diabéticos con cardiopatía isquémica) se recomienda descender a concentraciones de 70 mg/dL (1,8 mmol/L). Los objetivos para triglicéridos plasmáticos son <150 mg/dL (1,7 mmol/L) y para HDL-colesterol >40 mg/dL (1 mmol/L) en varones y >50 mg/dL (1,3 mmol/L) en mujeres.
Tomado de Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-239.

Tabla 8-10 Objetivos terapéuticos de lípidos y lipoproteínas plasmáticas en sujetos de alto riesgo cardiovascular

	LDL-C (mg/dL)	NO-HDL-C (mg/dL)	APO-B (mg/dL)
Diabéticos con ECV establecida o con más de 1 factor de riesgo CV	<70	<100	<80
Diabéticos sin ECV establecida y ningún otro factor de riesgo CV	<100	<130	<90
No diabéticos, sin ECV establecida pero con 2 o más factores de riesgo CV			

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular.
Brunzell JD et al. Consensus ADA & Am Coll Cardiol Diabetes Care 2008; 31: 811-22.

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPEMIAS

Existen pruebas contundentes de que la elevación del colesterol LDL guarda una relación directa con la aterosclerosis, especialmente coronaria, y que su descenso con estatinas se sigue de una significativa disminución de la morbimortalidad cardiovascular en prevención primaria y secundaria. No obstante, incluso si se alcanzan los objetivos de LDL colesterol, persiste un importante riesgo residual atribuido a la elevación concomitante de la trigliceridemia y al descenso del colesterol HDL, frecuente en los pacientes con cardiopatía isquémica o alto riesgo cardiovascular. El tratamiento farmacológico de esta dislipemia mixta no ha proporcionado hasta ahora beneficios tan concluyentes como en el caso de las elevaciones aisladas del colesterol LDL.

El tratamiento de las hiperlipemias deberá acompañarse de la detección y control de otros factores de riesgo. Algunos, como la diabetes, agravan la hiperlipemia y aumentan el riesgo cardiovascular. Por mecanismos distintos, la obesidad, la hipertensión arterial y el tabaquismo potencian la lesión cardiovascular de las hiperlipemias. Como hipotensores se aconsejan los antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueantes de los receptores AT1 de la angiotensina II y alfabloqueantes, que no afectan negativamente al metabolismo lipídico. La administración oral de estrógenos a la mujer menopáusica reduce los valores de LDL-colesterol y eleva los de HDL, pero puede inducir hipertrigliceridemia, lo que se obvia con los parches transdérmicos.

En ausencia de contraindicaciones, un programa de ejercicio físico aeróbico adaptado a la edad y las condiciones personales del paciente influye favorablemente sobre el sistema cardiovascular, el metabolismo lipídico (con estímulo de la actividad de la LPL, elevación del HDL-colesterol y reducción de la trigliceridemia) y contribuye a controlar el peso corporal.

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS

La dieta es el principal factor exógeno que influye sobre los lípidos plasmáticos, y el tratamiento inicial de toda dislipemia debe ser la modificación de la dieta.

Aporte calórico

Las dietas hipercalóricas estimulan la producción hepática de triglicéridos y VLDL-apo-B al aumentar el *pool* intrahepático de colesterol esterificado y de ácidos grasos. Es importante ajustar el contenido calórico adecuado a cada paciente; la reducción ponderal en los obesos es una medida muy eficaz para corregir la hipertrigliceridemia y elevar el HDL-colesterol.

Colesterol

La absorción intestinal del colesterol de la dieta es, aproximadamente, del 40%-50%, con amplias oscilaciones (18%-60%) interindividuales y un límite de absorción de unos 700 mg/día. Ello explica que el paso de una dieta rica en colesterol (p. ej., 500 mg/día) a otra de contenido superior no eleve la colesterolemia significativamente. Para el tratamiento de las dislipemias se recomienda que el contenido dietético de colesterol sea inferior a 300 mg/día. Las vísceras, sesos, yema de huevo, carnes grasas y algunos mariscos son fuentes importantes de colesterol dietético. Los esteroles y estanoles vegetales (ver más adelante) compiten por el colesterol de origen animal en su absorción y facilitan el descenso de la colesterolemia.

Grasas de la dieta

Al contrario de lo que ocurre con el colesterol, la capacidad del intestino para absorber la grasa de la dieta es prácticamente del 100%. Por ello, las modificaciones del colesterol dietético dependen sobre todo del contenido de la dieta en grasas saturadas, monoinsaturadas o poliinsaturadas. Las primeras (grasas animales y de aceites de coco y palma) elevan el LDL-colesterol, mientras que las grasas poliinsaturadas (aceites y grasas vegetales y de pescados) lo reducen. La grasa monoinsaturada más importante en nuestra alimentación es el ácido oleico (aceite de oliva), que eleva el HDL-colesterol y reduce el LDL-colesterol, sin modificar la colesterolemia total. Hay dos tipos de ácidos grasos poliinsaturados, los ω-6 (linoleico, aceite de maíz) y los ω-3 en los aceites de lino y de soja (ácido linolénico) y en los pescados y animales marinos. Los aceites de pescado, ricos en ácido eicosapentaenoico (C20:5, ω-3) y docosahexaenoico (C22:6, ω-3), administrados en forma líquida o en cápsulas y a dosis de 2-3 g/día pueden reducir un 40% la trigliceridemia.

Los ácidos grasos poliinsaturados y antioxidantes contenidos en los frutos secos se han mostrado beneficiosos en la prevención cardiovascular, con descensos de LDL-colesterol, trigliceridemia, factores procoagulantes, lipemia posprandial y mejora de la función endotelial.

El tipo de estereoisomería *cis-trans* de los ácidos grasos poliinsaturados es importante. Cuando los átomos a los que se unen los carbonos unidos entre sí por un doble enlace se hallan en un mismo lado se habla de configuración *cis* y si están en el lado opuesto se trata del isómero *trans*. La mayoría de los ácidos grasos poliinsaturados sintetizados por animales y plantas son de configuración *cis* y reducen el LDL-colesterol. Las grasas procedentes de rumiantes y las obtenidas en la industria por hidrogenación (margarinas y alimentos elaborados con ellas) contienen ácidos grasos tipo *trans*, que elevan el LDL-colesterol y deben evitarse.

La dieta no debe contener más de un 30%-35% de las calorías derivadas de las grasas, menos del 8% de las saturadas, 10% de las poliinsaturadas y el resto de las monoinsaturadas. Con una dieta de estas características y con menos de 300 mg/día de colesterol cabe esperar aproximadamente una reducción de la colesterolemia del 10%-15%.

Hidratos de carbono

Su acción sobre la colesterolemia se considera neutra, aunque las dietas muy ricas en hidratos de carbono bajan el HDL-colesterol. El paso de una dieta normal a otra muy rica en hidratos de carbono eleva la trigliceridemia de forma transitoria en la mayoría de individuos. Con una ingestión de hidratos de carbono dentro de límites habituales (50%-60% del aporte calórico diario) no se observan efectos adversos sobre los lípidos plasmáticos.

Fibra dietética

Con este término se designan diversos hidratos de carbono complejos (celulosa, hemicelulosa, lignina, pectina) no digeribles por el intestino humano y que se encuentran sobre todo en las frutas y verduras. Las dietas ricas en fibra reducen el LDL-colesterol y el consumo de hasta 30-40 g/día en la dieta es altamente recomendable. La fibra soluble en agua (*psyllium,* salvado de avena) es bien tolerada y a dosis de 5-10 g/día contribuye a reducir el LDL-colesterol.

Fitosteroles

Los principales fitosteroles (sitosterol, campesterol y estigmasterol) se encuentran en los aceites vegetales y, en menor cantidad, en las verduras, frutas frescas, legumbres y frutos secos. Compiten con la absorción intestinal de colesterol, lo que favorece el descenso de la colesterolemia. Existen preparados comerciales (alimentos funcionales) ricos en fitosteroles en forma de margarinas, aceites, yogur y otras presentaciones. El consumo diario de 2 g de fitosteroles puede reducir el LDL colesterol entre 7%-10%. No existen datos que avalen su eficacia en la prevención cardiovascular y se desconoce su seguridad a largo plazo.

Proteínas

No se ha demostrado que las proteínas de origen animal (caseína) modifiquen significativamente la concentración de lípidos plasmáticos en la especie humana. La proteína de soja posee un efecto hipocolesterolemiante modesto (3%-5%). Se aconseja que el 10%-15% de las calorías de la dieta proceda de proteínas.

Alcohol

El alcohol etílico es una causa importante de hiperlipemia secundaria y contribuye a la aparición de obesidad. La ingesta de etanol produce hipertrigliceridemia, al bloquear la oxidación hepática de ácidos grasos y estimular la lipólisis. Los individuos con alteraciones primarias del metabolismo de los triglicéridos por déficit del aclaramiento plasmático de VLDL son particularmente sensibles al etanol y su trigliceridemia se eleva incluso con un consumo moderado. El HDL-colesterol puede elevarse modestamente con la ingesta de alcohol. En individuos normales, un consumo moderado de alcohol, hasta 30 g de etanol por día en varones y 20 g en mujeres, no eleva el riesgo coronario ni produce alteraciones lipídicas. Debe recordarse que una copa de vino o 250 mL de cerveza contienen unos 12 g de etanol.

Otros componentes de la dieta

Las dietas ricas en aceite de oliva virgen, frutos secos, fruta fresca, pescado, verduras, legumbres y otros alimentos ricos en antioxidantes naturales, con un bajo consumo de grasas saturadas (la tradicional dieta mediterránea) influyen favorablemente sobre el perfil lipídico y otros factores de riesgo cardiovascular. Es además un tipo de dieta fácil de seguir a largo plazo y sus beneficios y seguridad están avalados por una experiencia secular. La llamada «dieta portafolio», rica en alimentos con proteína de soja (tofu), fitosteroles, fibras solubles (vegetales, fruta, cebada) y frutos secos (nueces, avellanas y cacahuetes), consigue reducciones del LDL colesterol similares a las obtenidas con la dieta mediterránea. Sin embargo, al ser una dieta estricta y prácticamente vegetariana su seguimiento a largo plazo es difícil y abundan los abandonos.

El café hervido, como se consume en Escandinavia, contiene cafestol y otros diterpenos y eleva el LDL-colesterol. En cambio, el café filtrado o instantáneo no contiene esos compuestos y carece de efecto sobre la colesterolemia. La administración de cápsulas con polvo de ajo puede reducir la colesterolemia hasta un 9%. Las monacolinas son el principio activo de la levadura roja del arroz, utilizada en China como colorante y condimento, reducen moderadamente el LDL-colesterol por un mecanismo de inhibición de la HMGCoA reductasa similar a las estatinas, aunque con menor eficacia. Se ha empleado en sujetos intolerantes a estatinas. Su seguridad a largo plazo no está demostrada.

INDICACIONES DE TERAPIA FARMACOLÓGICA

Con el tratamiento dietético cabe esperar una reducción de la colesterolemia del 10%-15% sobre las cifras basales; es mayor la respuesta de los triglicéridos. Si al cabo de 6-8 semanas de dieta no se han alcanzado los objetivos terapéuticos correspondientes al nivel de riesgo global del paciente recogido en la tabla 8-9, se añadirá un tratamiento farmacológico. En los sujetos de alto riesgo, el tratamiento

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 8-11 Esquema terapéutico de las hiperlipoproteinemias primarias más frecuentes

TIPO DE DISLIPEMIA	TRATAMIENTO RECOMENDADO
Hipercolesterolemia familiar (HF)	Dieta, esteroles vegetales
Hipercolesterolemia poligénica	Estatinas Ezetimiba Resinas de intercambio (colesevelam) Fibratos Ácido nicotínico
Hiperlipemia familiar combinada	Dieta hipocalórica y pérdida de peso Esteroles vegetales Estatinas Fibratos Ácidos grasos ω-3 Ácido nicotínico
Disbetalipoproteinemia familiar	Dieta Fibratos Estatinas Ácido nicotínico
Hipertrigliceridemia familiar	Dieta hipocalórica y pérdida de peso Esteroles vegetales Fibratos Ácidos grasos ω-3 Ácido nicotínico

El tratamiento puede pautarse como monoterapia o mediante combinación de dos o tres fármacos. El fármaco de elección en cada caso es el citado en primer lugar.

farmacológico se pautará desde el principio, junto con la dieta. Numerosos estudios han demostrado que las estatinas y, en estudios aislados, los fibratos y resinas disminuyen los accidentes coronarios mortales y no mortales. Con las estatinas se ha observado también una reducción de accidentes vasculares cerebrales y de la mortalidad total. En la tabla 8-11 se resumen las indicaciones terapéuticas para los principales tipos de hiperlipoproteinemias primarias.

Inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (estatinas)

Forman el grupo de hipolipemiantes (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina) con mayor capacidad hipocolesterolemiante, lo que ha demostrado beneficios significativos en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares de origen arteriosclerótico, incluida la regresión de la aterosclerosis coronaria. Aproximadamente, por cada 39 mg/dL (1,0 mmol/L) de descenso del LDL colesterol las estatinas reducen en un 25% el riesgo de accidentes cardiovasculares mayores.

Inhiben competitivamente, de forma parcial y reversible, la HMG-CoA-reductasa, enzima limitante de la síntesis del colesterol. Al deplecionar al hígado de colesterol, activan la síntesis de receptores LDL y aumentan el aclaramiento de las LDL por su receptor, para reducir su concentración plasmática. La producción hepática de VLDL y apo-B disminuye especialmente con las estatinas más potentes (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pitavastatina), lo que contribuye al descenso de las LDL al faltar sus partículas precursoras.

La respuesta terapéutica es dosis dependiente y las dosis recomendadas oscilan (según la estatina) desde 2 hasta un máximo de 80 mg/día. En líneas generales, y según la estatina y de la dosis, la colesterolemia total disminuye en un 20%-40% y el LDL-colesterol, en un 25%-60%. Según el compuesto, los triglicéridos pueden descender un 10%-40% y el HDL-colesterol elevarse un 5%-10%. Las estatinas son, en general, bien toleradas. Raras veces, las transaminasas hepáticas se elevan de forma discreta y transitoria, y es recomendable la monitorización de estas enzimas a las 6 semanas de iniciar el tratamiento, a los 3 meses y, después, cada 6 meses; no es necesario interrumpir la medicación, salvo si se triplican las cifras normales, hecho que ocurre en menos del 2% de los casos. La elevación es reversible al interrumpir la estatina y no se han descrito casos de hepatitis crónica. Pueden observarse elevaciones leves y transitorias de la CK; raras veces (0,1%) aparece una miopatía, con mialgias, debilidad muscular y elevación de la CK hasta 10 veces por encima de sus límites normales. Esta complicación es más frecuente (0,9%) a dosis máxima (80 mg/día) de simvastatina, ampliamente metabolizada a través del citocromo P450 3A4, y ocurre sobre todo en los primeros 12 meses del tratamiento, lo que indica una predisposición genética. La asociación a ciclosporina, gemfibrozilo, macrólicos, amiodarona, antifúngicos, antirretrovirales, ingesta de zumo de pomelo, consumo elevado de alcohol o ejercicio físico intenso eleva las probabilidades de aparición de miopatía, que puede complicarse con rabdomiólisis y necrosis tubular aguda. No es necesario monitorizar regularmente la CK, pero sí debe hacerse si aparecen dolores musculares, suspendiendo la administración de estatinas.

Su indicación terapéutica son las hiperlipoproteinemias con predominio de la elevación del LDL-colesterol (fenotipo IIA). Constituyen el fármaco de elección en la hipercolesterolemia familiar y en la prevención y tratamiento de la cardiopatía isquémica en sujetos de riesgo. También han demostrado una reducción de morbimortalidad cardiovascular en las hiperlipemias mixtas, como la hiperlipemia familiar combinada y la dislipemia diabética. Al ser su eliminación preponderantemente biliar, pueden emplearse en la insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico. Las estatinas están contraindicadas en el embarazo.

La asociación de estatinas con otros hipolipemiantes incrementa y amplía sus efectos sobre el metabolismo lipídico. La asociación con ezetimiba, disponible en un mismo preparado, se tolera bien, no ofrece problemas de seguridad y permite alcanzar descensos adicionales del LDL-colesterol. Para la combinación con fibratos se recomienda únicamente el fenofibrato y es útil en las hiperlipemias mixtas, aunque con vigilancia por el riesgo de miopatía. Combinadas con ácido nicotínico, las estatinas pueden normalizar el perfil lipídico al elevar el HDL colesterol y reducir los triglicéridos, Lp(a) y LDL colesterol. La asociación con resinas posee un efecto sinérgico y permite alcanzar mayores reducciones de LDL-colesterol.

Fibratos

Los disponibles en España son benzafibrato, fenofibrato y gemfibrozilo. Actúan a través de los receptores intranucleares conocidos como PPAR-α, para estimular la actividad de la LPL y reducir la síntesis de apo-C_{III}, lo que favorece la hidrólisis de partículas ricas en triglicéridos y la cesión de colesterol de las VLDL a las HDL. Su principal efecto consiste en disminuir las concentraciones plasmáticas de VLDL y triglicéridos en un 30%-40% o más, en tanto que sus efectos sobre las LDL son variables; los valores de HDL-colesterol pueden aumentar un 8%-12%. La fibrinogenemia suele disminuir y, en el caso del fenofibrato, también la uricemia.

El más utilizado es el fenofibrato, que puede asociarse a estatinas, y la dosis del compuesto micronizado es de 145 mg/día. Los fibratos generalmente se toleran bien; sus efectos secundarios incluyen intolerancia digestiva, potenciación del efecto de los cumarínicos y elevaciones (2% de casos) de las transaminasas y de la CK, rara vez acompañadas de miopatía. Pueden inducir leves elevaciones plasmáticas de creatinina y homocisteína, que son reversibles. Su importante eliminación renal desaconseja su empleo para tratar la hiperlipemia secundaria a nefropatías.

Sus principales indicaciones son la disbetalipoproteinemia familiar (tipo III), las hipertrigliceridemias primarias (tipos IV y V), la hiperlipemia familiar combinada con fenotipo IIB o IV y la dislipemia diabética. En las hipertrigliceridemias graves se recomienda asociarlos a ácidos grasos ω-3. La monoterapia con fibratos no está actualmente considerada como de primera elección en la prevención del riesgo cardiovascular. Varios metaanálisis han mostrado que la eficacia de los fibratos para reducir accidentes cardiovasculares es notablemente inferior (aproximadamente un 13%) a la de las estatinas. El grupo en que se ha observado una reducción de morbimortalidad cardiovascular, con asociación de fenofibrato y simvastatina, es el de pacientes diabéticos tipo 2 con triglicéridos superiores a 204 mg/dL (2,3 mol/L) y HDL-colesterol inferior a 34 mg/dL (0,88 mmol/L). La indicación más aceptada para el tratamiento combinado de fenofibrato y estatinas sería, por tanto, la dislipemia mixta de la diabetes mellitus tipo 2.

Resinas de intercambio

Es un grupo de sustancias (colestiramina, colestipol, colesevelam) que se fijan, en el intestino delgado, a los ácidos biliares y al colesterol, e interrumpen la circulación enterohepática. La excreción fecal de ácidos biliares aumenta entre 3 y 15 veces y el *pool* hepático de colesterol se reduce, lo que induce la síntesis de receptores LDL y acelera el aclaramiento plasmático de estas lipoproteínas, para reducir hasta un 20% el LDL-colesterol. Estimulan la producción de incretinas en el nivel intestinal y pueden contribuir a mejorar el control glucémico de los diabéticos. Suelen provocar frecuentes intolerancias digestivas (estreñimiento, flatulencia, náuseas) e interferir en la absorción de algunos fármacos (ácido fólico, tiroxina, digoxina, cumarínicos y vitaminas liposolubles), que deben administrarse 2 h antes o después de la toma de las resinas. El colesevelam, todavía no disponible en España, es mejor tolerado. Su indicación son las hipercolesterolemias y pueden asociarse a estatinas o ezetimiba. Están contraindicadas en las hipertrigliceridemias. El efecto de la monoterapia con resinas sobre el riesgo cardiovascular es modesto, pero asociadas a estatinas reducen las lesiones ateromatosas valoradas por coronarioangiografía.

Ezetimiba

Es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol dietético y biliar, sin efecto sobre la absorción de las grasas ni vitaminas liposolubles y con mínima circulación sistémica. Bloquea la proteína transportadora de colesterol (NPC1L1) en la superficie del enterocito y eleva las pérdidas fecales de colesterol, sitosterol y campesterol. Produce depleción del *pool* intrahepático de colesterol, y ocasiona un descenso del LDL-colesterol (15%-18%), con ligeros descensos de la trigliceridemia y elevaciones del HDL-colesterol. Carece de interacciones farmacológicas importantes y se administra en dosis única diaria de 10 mg. Asociada a una estatina, la ezetimiba potencia significativamente (hasta 20%) el efecto reductor sobre el LDL-colesterol, lo que permite utilizar dosis más bajas de estatinas. Existen preparados que combinan ezetimiba con dosis variables de simvastatina (10-40 mg) que facilitan la administración de un comprimido al día. La triple terapia (estatina + ezetimiba + colesevelam) se postula para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota. Ezetimiba puede usarse en monoterapia para tratar la hipercolesterolemia familiar en la edad infantil.

La asociación de ezetimiba y estatinas produce un descenso significativo de incidencia de nuevos accidentes cardiovasculares en pacientes con estenosis aórtica y en sujetos con insuficiencia renal crónica.

Ácido nicotínico

En dosis farmacológicas es un eficaz agente hipolipemiante de amplio espectro, ya que reduce las concentraciones de VLDL, LDL, apo-B y Lp(a), y eleva las de HDL. Actúa en el nivel hepático y del tejido adiposo, en el que disminuye el flujo de ácidos grasos hacia el hígado. Los triglicéridos reducen hasta el 40% y el LDL colesterol un 20%, mientras que el HDL colesterol puede elevarse hasta un 35%. Su principal efecto secundario son las crisis de sofocación *(flush)* facial. La incorporación de laropiprant (antagonista del receptor D2 de prostaglandinas en la piel) a la molécula de ácido nicotínico reduce significativamente estas molestias sin afectar al efecto sobre los lípidos. Otros efectos indeseables pueden ser hiperuricemia, hiperglucemia y hepatitis colestásica. La dosis recomendada es de 2 g/día; el tratamiento se iniciará con 1 g durante el primer mes. Puede asociarse a estatinas y varios estudios, mediante el uso de pruebas de imagen, han demostrado una reducción significativa de lesiones ateromatosas. Los datos sobre la eficacia de esta asociación para reducir accidentes cardiovasculares son todavía limitados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Diabetes Care 2008; 31: 811-822.

Carmena R, Ascaso JF. Tratamiento integral de la dislipidemia diabética: beneficios y nuevas alternativas terapéuticas. Med Clin (Barc) 2010; 134: 406-411.

Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Optimal pharmacotherapy to combat the atherogenic lipid triad. Current Opin Cardiol 2011; 26: 403-411.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376: 1670-1681.

Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. Am J Med. 2011; 124: 841-851.

Glucogenosis y otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono

M.ª C. Domínguez Luengo

CAPÍTULO 9

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

El metabolismo de los hidratos de carbono es esencial para la producción de la energía celular, así como para la formación y modificación de las glucoproteínas y glucolípidos celulares, de importancia crítica para el desarrollo normal del organismo. Antes de describir las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono es necesario destacar su importancia y la necesidad de que esté estrechamente regulado. Por una parte, la glucosa es el sustrato de la glucólisis, única vía para obtener energía (ATP) en condiciones de anaerobiosis o en ausencia de mitocondrias, como ocurre en los hematíes. Además, la glucosa es la principal fuente energética del cerebro, por lo que una disminución de la glucosa disponible puede dañarlo gravemente. Esto justifica los complejos mecanismos de control que el hígado ha desarrollado para mantener una glucemia constante. La mayoría de los hidratos de carbono de la dieta provienen del almidón, la sacarosa y la lactosa, que son hidrolizados a monosacáridos libres, glucosa, fructosa y galactosa, en la pared intestinal. La galactosa y la fructosa son rápidamente metabolizadas por el hígado y convertidas en glucosa. Este metabolismo no está sujeto a regulación.

La glucosa es la fuente de energía que asegura el mantenimiento de las necesidades vitales de células y tejidos. Sin embargo, el hígado sólo emplea una mínima parte de la glucosa para obtener energía, ya que para ello consume principalmente ácidos grasos. Su función fundamental es la conservación de la concentración plasmática de glucosa. Cuando esta aumenta, por ejemplo tras la ingestión, o no se necesita directamente para la producción de energía, el hígado y el músculo captan glucosa y la almacenan en forma de glucógeno, que es una reserva energética. Cuando la glucemia disminuye, como ocurre en el ayuno, el hígado libera glucosa a la sangre en beneficio del cerebro, los hematíes y otros tejidos que dependen casi exclusivamente de la glucosa para generar ATP. Esta glucosa proviene de la hidrólisis del glucógeno o de la gluconeogénesis a partir de precursores que no son hidratos de carbono (piruvato, lactato, glicerol y algunos aminoácidos). Asimismo, aunque el músculo esquelético utiliza los lípidos como principal fuente energética, ante un alto consumo de glucosa por trabajo muscular se produce un incremento de la degradación del glucógeno a glucosa.

En este capítulo se describen los errores congénitos del metabolismo de los hidratos de carbono más importantes que afectan al metabolismo del glucógeno (glucogenosis), la galactosa y la fructosa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Resinas de intercambio

Es un grupo de sustancias (colestiramina, colestipol, colesevelam) que se fijan, en el intestino delgado, a los ácidos biliares y al colesterol, e interrumpen la circulación enterohepática. La excreción fecal de ácidos biliares aumenta entre 3 y 15 veces y el *pool* hepático de colesterol se reduce, lo que induce la síntesis de receptores LDL y acelera el aclaramiento plasmático de estas lipoproteínas, para reducir hasta un 20% el LDL-colesterol. Estimulan la producción de incretinas en el nivel intestinal y pueden contribuir a mejorar el control glucémico de los diabéticos. Suelen provocar frecuentes intolerancias digestivas (estreñimiento, flatulencia, náuseas) e interferir en la absorción de algunos fármacos (ácido fólico, tiroxina, digoxina, cumarínicos y vitaminas liposolubles), que deben administrarse 2 h antes o después de la toma de las resinas. El colesevelam, todavía no disponible en España, es mejor tolerado. Su indicación son las hipercolesterolemias y pueden asociarse a estatinas o ezetimiba. Están contraindicadas en las hipertrigliceridemias. El efecto de la monoterapia con resinas sobre el riesgo cardiovascular es modesto, pero asociadas a estatinas reducen las lesiones ateromatosas valoradas por coronarioangiografía.

Ezetimiba

Es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol dietético y biliar, sin efecto sobre la absorción de las grasas ni vitaminas liposolubles y con mínima circulación sistémica. Bloquea la proteína transportadora de colesterol (NPC1L1) en la superficie del enterocito y eleva las pérdidas fecales de colesterol, sitosterol y campesterol. Produce depleción del *pool* intrahepático de colesterol, y ocasiona un descenso del LDL-colesterol (15%-18%), con ligeros descensos de la trigliceridemia y elevaciones del HDL-colesterol. Carece de interacciones farmacológicas importantes y se administra en dosis única diaria de 10 mg. Asociada a una estatina, la ezetimiba potencia significativamente (hasta 20%) el efecto reductor sobre el LDL-colesterol, lo que permite utilizar dosis más bajas de estatinas. Existen preparados que combinan ezetimiba con dosis variables de simvastatina (10-40 mg) que facilitan la administración de un comprimido al día. La triple terapia (estatina + ezetimiba + colesevelam) se postula para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota. Ezetimiba puede usarse en monoterapia para tratar la hipercolesterolemia familiar en la edad infantil.

La asociación de ezetimiba y estatinas produce un descenso significativo de incidencia de nuevos accidentes cardiovasculares en pacientes con estenosis aórtica y en sujetos con insuficiencia renal crónica.

Ácido nicotínico

En dosis farmacológicas es un eficaz agente hipolipemiante de amplio espectro, ya que reduce las concentraciones de VLDL, LDL, apo-B y Lp(a), y eleva las de HDL. Actúa en el nivel hepático y del tejido adiposo, en el que disminuye el flujo de ácidos grasos hacia el hígado. Los triglicéridos reducen hasta el 40% y el LDL colesterol un 20%, mientras que el HDL colesterol puede elevarse hasta un 35%. Su principal efecto secundario son las crisis de sofocación *(flush)* facial. La incorporación de laropiprant (antagonista del receptor D2 de prostaglandinas en la piel) a la molécula de ácido nicotínico reduce significativamente estas molestias sin afectar al efecto sobre los lípidos. Otros efectos indeseables pueden ser hiperuricemia, hiperglucemia y hepatitis colestásica. La dosis recomendada es de 2 g/día; el tratamiento se iniciará con 1 g durante el primer mes. Puede asociarse a estatinas y varios estudios, mediante el uso de pruebas de imagen, han demostrado una reducción significativa de lesiones ateromatosas. Los datos sobre la eficacia de esta asociación para reducir accidentes cardiovasculares son todavía limitados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Diabetes Care 2008; 31: 811-822.

Carmena R, Ascaso JF. Tratamiento integral de la dislipidemia diabética: beneficios y nuevas alternativas terapéuticas. Med Clin (Barc) 2010; 134: 406-411.

Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Optimal pharmacotherapy to combat the atherogenic lipid triad. Current Opin Cardiol 2011; 26: 403-411.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376: 1670-1681.

Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. Am J Med. 2011; 124: 841-851.

Glucogenosis y otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono

M.ª C. Domínguez Luengo

CAPÍTULO 9

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

El metabolismo de los hidratos de carbono es esencial para la producción de la energía celular, así como para la formación y modificación de las glucoproteínas y glucolípidos celulares, de importancia crítica para el desarrollo normal del organismo. Antes de describir las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono es necesario destacar su importancia y la necesidad de que esté estrechamente regulado. Por una parte, la glucosa es el sustrato de la glucólisis, única vía para obtener energía (ATP) en condiciones de anaerobiosis o en ausencia de mitocondrias, como ocurre en los hematíes. Además, la glucosa es la principal fuente energética del cerebro, por lo que una disminución de la glucosa disponible puede dañarlo gravemente. Esto justifica los complejos mecanismos de control que el hígado ha desarrollado para mantener una glucemia constante. La mayoría de los hidratos de carbono de la dieta provienen del almidón, la sacarosa y la lactosa, que son hidrolizados a monosacáridos libres, glucosa, fructosa y galactosa, en la pared intestinal. La galactosa y la fructosa son rápidamente metabolizadas por el hígado y convertidas en glucosa. Este metabolismo no está sujeto a regulación.

La glucosa es la fuente de energía que asegura el mantenimiento de las necesidades vitales de células y tejidos. Sin embargo, el hígado sólo emplea una mínima parte de la glucosa para obtener energía, ya que para ello consume principalmente ácidos grasos. Su función fundamental es la conservación de la concentración plasmática de glucosa. Cuando esta aumenta, por ejemplo tras la ingestión, o no se necesita directamente para la producción de energía, el hígado y el músculo captan glucosa y la almacenan en forma de glucógeno, que es una reserva energética. Cuando la glucemia disminuye, como ocurre en el ayuno, el hígado libera glucosa a la sangre en beneficio del cerebro, los hematíes y otros tejidos que dependen casi exclusivamente de la glucosa para generar ATP. Esta glucosa proviene de la hidrólisis del glucógeno o de la gluconeogénesis a partir de precursores que no son hidratos de carbono (piruvato, lactato, glicerol y algunos aminoácidos). Asimismo, aunque el músculo esquelético utiliza los lípidos como principal fuente energética, ante un alto consumo de glucosa por trabajo muscular se produce un incremento de la degradación del glucógeno a glucosa.

En este capítulo se describen los errores congénitos del metabolismo de los hidratos de carbono más importantes que afectan al metabolismo del glucógeno (glucogenosis), la galactosa y la fructosa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

La glucosa es la fuente primaria de energía de la mayoría de las células de los mamíferos y puede ser almacenada para uso posterior en su forma macromolecular, como glucógeno, principalmente en el hígado y en el músculo, que constituye la principal reserva de hidratos de carbono del organismo. El glucógeno es un polisacárido de alto peso molecular formado por moléculas de glucosa unidas entre sí por enlaces α-1,4 que forman largas cadenas que se ramifican cada 12-18 unidades por enlaces α-1,6; estas uniones confieren a la molécula de glucógeno una estructura arbórea que permite acumular millones de moléculas de glucosa sin variación de la presión osmótica. El glucógeno acumulado en el hígado sirve para mantener la homeostasis de la glucosa en el conjunto del organismo, mientras que el glucógeno muscular proporciona sustratos para la obtención de energía (ATP) durante la contracción muscular.

Esencialmente, todas las proteínas implicadas en la síntesis y degradación del glucógeno y en su regulación han sido descritas y los defectos genéticos de esas proteínas que afectan a las vías de almacenamiento y utilización del glucógeno dan lugar a un amplio espectro de enfermedades denominadas glucogenosis, caracterizadas por la acumulación progresiva de glucógeno de estructura normal o anormal en determinadas células y tejidos y por la gran heterogeneidad clínica y genética. Las vías metabólicas de síntesis y degradación del glucógeno se esquematizan en la figura 9-1. En el proceso de glucogenólisis se produce la degradación de glucógeno hasta glucosa-1-fosfato (G-1-P), precursor de la síntesis de glucógeno y que está en equilibrio con la G-6-P. La G-6-P, para poder liberarse al torrente sanguíneo como glucosa libre y mantener la glucemia, ha de ser transportada al retículo endoplasmático y ser hidrolizada por la glucosa-6-fosfatasa, que es una enzima crucial pero que no se expresa en la mayoría de los tejidos del organismo. Por ejemplo, el músculo y el corazón no tienen actividad G-6-P-asa, por lo que el glucógeno almacenado sólo puede ser utilizado localmente como depósito de energía para la síntesis de ATP.

Las dos principales enzimas del metabolismo del glucógeno, la glucógeno-sintetasa y la fosforilasa, existen en dos formas interconvertibles, activa e inactiva, y están reguladas hormonalmente mediante mecanismos de fosforilación y desfosforilación; esta modificación química de las enzimas permite ajustar las actividades enzimáticas a las fases de ayuno y alimentación. Las enzimas antagonistas presentan una actividad recíproca: en la fase de alimentación la glucógeno-sintetasa está activa en su forma libre, mientras que la glucógeno-fosforilasa, cuya activación produce un incremento en el consumo de reservas energéticas, se mantiene inactiva. En situación de ayuno, la degradación del glucógeno y la gluconeogénesis suministran G-6-P, que es hidrolizada en el hígado para mantener la homeostasis de la glucosa sanguínea. La degradación del glucógeno en el citoplasma la realizan fundamentalmente dos sistemas enzimáticos: la fosforilasa y la enzima desramificante. La fosforilasa b (inactiva) es transformada mediante la fosforilasa-β-cinasa en su forma activa, que hidroliza los enlaces α-1,4-glucosídicos de las cadenas de glucógeno, para dar lugar a una molécula muy ramificada y con cadenas laterales que es hidrolizada por la acción de la amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificante), cuya actividad elimina la estructura residual del glucógeno que se incorpora de nuevo al ciclo degradante. El producto principal de la degradación del glucógeno es la G-1-P y el producto secundario, la glucosa libre. La síntesis de glucógeno se produce exclusivamente en el citoplasma celular, mientras que las dos vías de degradación están localizadas en los lisosomas, donde la enzima lisosomal α-glucosidasa ácida libera glucosa, y en el citoplasma, donde se libera G-1-P mediante la acción sinérgica del sistema fosforilasa y amilo-1,6-glucosidasa.

Las glucogenosis son un grupo de enfermedades causadas por defectos congénitos en el metabolismo del glucógeno que provocan depósito y/o alteraciones en la estructura del glucógeno en diferentes tejidos. El hígado y el músculo son los órganos que resultan más afectados. La incidencia global de las glucogenosis se estima entre 1:20 000–1:40 000 casos de nacidos vivos. Las características clínicas, bioquímicas y genéticas de los trastornos del metabolismo del glucógeno se resumen en la tabla 9-1. El hígado, el músculo y el corazón, con abundantes cantidades de glucógeno, son los tejidos más frecuente y

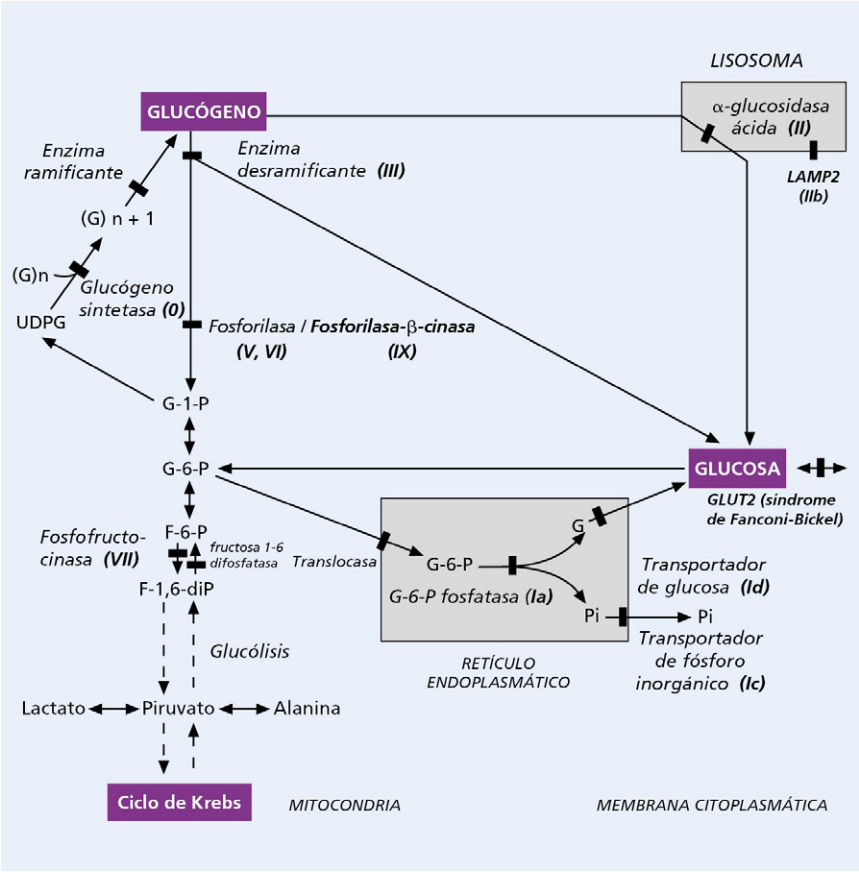


Figura 9-1 Glucogenosis y otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. Los números romanos indican el tipo de glucogenosis causado por la deficiencia de la enzima correspondiente. F-6-P: fructosa-6-fosfato; F-1,6-diP: fructosa-1,6-difosfato; G-1-P: glucosa-1-fosfato; G-6-P: glucosa-6-fosfato; G: glucosa; (G) n: polímero de n moléculas de glucosa; GLUT2: proteína transportadora de glucosa; LAMP2: proteína de membrana lisosómica; UDPG: uridildifosfoglucosa.

Tabla 9-1 **Características clínicas, bioquímicas y genéticas de los trastornos del metabolismo del glucógeno**

TIPO	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	GEN-LOCALIZACIÓN HERENCIA	CUADRO CLÍNICO	HALLAZGOS DE LABORATORIO	DIAGNÓSTICO	ÓRGANOS AFECTOS	TRATAMIENTO/ PRONÓSTICO
Glucogenosis tipo Ia (enfermedad de Von Gierke)	Glucosa-6-fosfatasa-α (G-6-Pasa-α)	*G6PC* 17q21 AR	Hipoglucemia Hepatomegalia Nefromegalia Hiperventilación Facies de muñeca Xantomas Hemorragias frecuentes Estatura baja	Hipoglucemia Acidosis láctica Hiperuricemia Hiperlipemia ↓ De la función plaquetaria ↑ Glucógeno eritrocitario y en órganos y tejidos afectos	Presentación clínica y anomalías bioquímicas Análisis mutacional	Hígado Riñón Intestino	Evitar hipoglucemia: alimentación diurna frecuente y sonda nasogástrica nocturna (harina de maíz crudo) Dieta pobre en grasas Prevenir nefropatía, TH
Glucogenosis tipo Ib	Glucosa-6-P-translocasa (G6PT)	SLC37A4 11q23 AR	Más grave que el tipo *Ia*. Infecciones recurrentes Esplenomegalia	Similar al tipo *Ia* Neutropenia Disfunción fagocitaria ↑ N.° plaquetas ↑ Apoptosis de neutrófilos	Síntomas clínicos, datos bioquímicos y neutropenia Análisis mutacional	Hígado Riñón Intestino Bazo La G6PT tiene una expresión ubicua en células y tejidos	Semejante al tipo *Ia,* con atención especial a las infecciones intercurrentes Administración de GCSF
Glucogenosis tipo Iβ	Glucosa-6-fosfatasa-β (G-6-Pasa-β)	G6PC3 17q21	Sintomatología clínica similar al tipo Ib Fenotipo mieloide	Neutropenia congénita y disfunción neutrófila	Neutropenia Cardiopatía congénita Análisis de mutaciones en el gen G6PC3	Malformaciones cardíacas y urogenitales	Atención a las infecciones recurrentes Administración de GCSF
Glucogenosis tipo IIa (enfermedad de Pompe) Forma infantil Forma de inicio tardío Enfermedad de espectro clínico	α-1,4-glucosidasa ácida lisosomal (maltasa ácida)	*GAA* 17q25.2-q25.3 AR	Cardiomegalia Hepatomegalia Hipotonía muscular Hiporreflexia Patrón ECG típico EMG miopático	↑ Glucógeno intralisosomal ↑ Variable de CK, LDH, transaminasas	↓ α-glucosidasa lisosomal (fibroblastos, músculo, leucocitos) Análisis mutacional	Glucogenosis generalizada Los pacientes con inicio tardío presentan una forma más atenuada de la enfermedad	Multidisciplinar: dieta, soporte ventilatorio y fisioterapia Terapia enzimática sustitutiva: mejoría de la función pulmonar y muscular
Seudoglucogenosis II (enfermedad de Danon)	LAMP2 Proteína asociada a membrana lisosomal	LAMP2 Xq24 HLCX	Miocardiopatía hipertrófica Retraso mental	Glucógeno intralisosomal no siempre elevado Vacuolas autofágicas citoplasmáticas	α-glucosidasa ácida normal ↓ LAMP2	Miocardio Músculo esquelético	Frecuentemente letal TC
Glucogenosis tipo III (enfermedad de Cori, de Forbes o dextrinosis límite) IIIa (muscular y hepática) IIIb (forma hepática)	Amilo-α-1, 6-glucosidasa (enzima desramificante)	*AGL* 1p21 AR	Hepatomegalia Miopatía progresiva Miocardiopatía (±) Retraso de crecimiento Obesidad troncal (±) Cirrosis (±)	Hipoglucemia Hiperlipidemia ↑ Transaminasas Cetosis en ayuno Lactacidemia posprandial ↑ CK	↓ Amilo-1,6-glucosidasa (fibroblastos, hígado y/o músculo) Análisis mutacional	Hígado Músculo Corazón	Terapia dietética sintomática, similar a la del tipo *Ia* con ingesta frecuente de hidratos de carbono y alto contenido proteico

(Continúa)

Tabla 9-1 **Características clínicas, bioquímicas y genéticas de los trastornos del metabolismo del glucógeno *(cont.)***

TIPO	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	GEN-LOCALIZACIÓN HERENCIA	CUADRO CLÍNICO	HALLAZGOS DE LABORATORIO	DIAGNÓSTICO	ÓRGANOS AFECTOS	TRATAMIENTO/ PRONÓSTICO
Glucogenosis tipo IV (enfermedad de Andersen, amilopectinosis) - Forma clásica (hepática) - Forma infantil (hepatoneuromuscular) - Forma hepática no progresiva (hepatomuscular) - Enfermedad de poliglucosanos del adulto (APBD)-neuromuscular progresiva	α-1,4-glucano-1, 6-glucosiltransferasa (enzima ramificante)	*GBE1* 3p12.3 AR	Hepatoesplenomegalia Fibrosis hepática progresiva Cirrosis con hipertensión portal Hipotonía/atrofia muscular Miocardiopatía Hidropesía fetal (±) Disfunción hepática sin progresión a cirrosis	↑ Glucógeno (con estructura anómala, sin ramificaciones), similar a la amilopectina)	↓ Enzima ramificante (leucocitos, fibroblastos, hígado, músculo) Análisis mutacional	Hígado Músculo Corazón SNC y periférico Intestino	Mantener la normoglucemia y un aporte nutricional adecuado En las formas hepáticas graves sin afectación cardíaca: TH En las formas con cardiopatías graves: TC
Glucogenosis tipo V (enfermedad de McArdle) Formas leves, moderadas y graves	Fosforilasa muscular	*PYGM* 11q13 AR	Intolerancia al ejercicio (parestesias musculares) Mioglobinuria Amplio espectro de manifestaciones: debilidad muscular leve - rabdomiólisis	Postejercicio: ↑ amonemia ↓ lactato ↑ CK ↑ hipoxantina	↓ Fosforilasa muscular Análisis mutacional	Músculo esquelético	Entrenamiento aeróbico Evitar ejercicio intenso Dieta hiperproteica y rica en hidratos de carbono Vitamina B_6
Glucogenosis tipo VI (enfermedad de Hers)	Fosforilasa hepática	*PYGL* 14q21-q22 AR	Hepatomegalia Retraso de crecimiento	↑ Transaminasas Hipoglucemia, hiperlipidemias e hipercetonemia moderadas	↓ Fosforilasa en hígado Análisis mutacional	Hígado	Tratamiento sintomático; evitar hipoglucemias con comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono Curso benigno
Glucogenosis tipo VII (enfermedad de Tauri) 5 subtipos con expresión de fenotipos variable: Forma infantil grave (de progresión rápida) Forma leve (del adulto)	Fosfofructocinasa muscular	*PFKM* 12q13.3 AR	Miopatía y hemólisis en diferente grado Insuficiencia respiratoria Intolerancia al esfuerzo (±) (fatiga y dolor muscular) Anemia hemolítica leve Ictericia (±)	↑ Glucógeno en músculo Reticulocitosis Mioglobinuria Hiperuricemia Hemólisis ↑ CK ↑ Bilirrubina	↓ Fosfofructocinasa muscular (eritrocitos, leucocitos, fibroblastos), músculo Histoquímica Análisis mutacional	Músculo esquelético Eritrocitos	Evitar ejercicio prolongado Evitar dietas ricas en hidratos de carbono Los suplementos proteicos pueden ser útiles para compensar el catabolismo muscular

Glucogenosis tipo IXa (Gran heterogeneidad clínica y genética)	Fosforilasa-β-cinasa hepática (subunidad αL)	*PHKA2* (IXa1: hígado y eritrocitos; IXa2: hígado) Xp22.2-p22.1 HLCX	Hepatomegalia Retraso motor y de crecimiento hasta la pubertad	Hipoglucemia e hipercetonemia en ayuno ↑ Glucógeno Hiperlipidemia ↑ Transaminasas	↓ Fosforilasa-β-cinasa en hígado y células sanguíneas Análisis mutacional	Hígado	Curso clínico benigno que suele desaparecer en la edad adulta Comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono
Glucogenosis tipo IXb	Fosforilasa-β-cinasa (subunidad β)	*PHKB* 16q12 -q13 AR	Hepatoesplenomegalia Retraso de crecimiento en la infancia Hipotonía (±)		↓ Fosforilasa-β-cinasa en hígado y células sanguíneas Análisis mutacional	Hígado Músculo	Curso clínico leve, sin tratamiento específico, sólo sintomático
Glucogenosis tipo IXc	Fosforilasa-β-cinasa (isoforma hepática, subunidad γ)	*PHKG2* 16p11.2 AR	Hepatomegalia Hipotonía Retraso del crecimiento Disfunción hepática en la infancia	↑ Transaminasas Hipoglucemia, hiperlipidemias e hiperlactacidemia	↓ Fosforilasa-β-cinasa en hígado y células sanguíneas	Hígado	Fenotipo más grave. En algunos casos puede evolucionar a cirrosis hepática
Glucogenosis tipo IXd	Fosforilasa-β-cinasa muscular (subunidad α)	*PHKA1* X12-q13 HLCX	Intolerancia al ejercicio Mialgias Parestesias Debilidad muscular	Mioglobinuria con el ejercicio ↑ CK	↓ Fosforilasa-β-cinasa en músculo Análisis mutacional	Músculo	Evitar ejercicio intenso Dieta hiperproteica y rica en hidratos de carbono
Glucogenosis tipo 0	Glucógeno sintetasa hepática	*GYS2* 12p12.2 AR	Somnolencia preprandial Cetosis Hipoglucemias con convulsiones	Hipoglucemia cetósica con el ayuno Hiperlactacidemia posprandial	↓ Glucógeno sintetasa (hígado) Análisis mutacional	Hígado	Evitar ayuno prolongado Mejoría de la tolerancia al ayuno con la edad
	Glucógeno sintetasa muscular	*GYS1* 19q13.3	Miocardiopatía Intolerancia al ejercicio	Ausencia de glucógeno muscular. Proliferación mitocondrial	Hallazgos clínico-patológicos Intolerancia oral a la galactosa	Corazón Músculo	
Glucogenosis tipo XI Síndrome de Fanconi-Bickel	Transportador de glucosa GLUT2	*GLUT2* (SLC2A2) 3q26.1-q26.2 AR	Disfunción túbulo-renal Raquitismo Hepatonefromegalia	Hipoglucemia y cetosis en ayuno Hiperglucemia posprandial Glucosuria Hiperaminoaciduria Cetonuria y proteinuria Intolerancia a la glucosa y a la galactosa	Sintomatología clínica y bioquímica Análisis mutacional	Hígado Riñón Páncreas Intestino	Aporte de hidratos de carbono de liberación lenta Reponer las pérdidas renales: agua, electrólitos

±: ocasionalmente; AR: herencia autosómica recesiva; CH: hidratos de carbono; GLUT2: proteína transportadora de glucosa; HLCX: herencia ligada al cromosoma X; TC: trasplante cardíaco; TH: trasplante hepático.

gravemente afectados. Los tipos más frecuentes con afección hepática son las glucogenosis tipos I, III y IX. Como la homeostasis de la glucosa en plasma deriva del metabolismo de los hidratos de carbono en el hígado, las glucogenosis que afectan al hígado se presentan normalmente con hepatomegalia e hipoglucemia como primera sintomatología clínica. Por el contrario, las glucogenosis con afectación muscular se manifiestan fundamentalmente con intolerancia al ejercicio, calambres musculares, debilidad progresiva e hipomotilidad. La afección del corazón forma parte del cuadro clínico de las glucogenosis tipos IIa y IIb, es un síntoma frecuente en las glucogenosis III, IV y de los fenotipos graves de los tipos VII y IX. Las glucogenosis que se han relacionado más frecuentemente con manifestaciones en la vida fetal, que incluyen aumento de translucencia nucal o higroma quístico, hídrops e hipomotilidad, son las de tipos II y IV.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA GALACTOSA

Se conocen tres trastornos del metabolismo de la galactosa que producen galactosemia: las deficiencias de galactocinasa, galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa y uridindifosfogalactosa-4-epimerasa. Estos tres errores innatos del metabolismo son de herencia autosómica recesiva y provocan algún tipo de síndrome tóxico. Por ello, es esencial establecer un diagnóstico lo más precozmente posible para poder aplicar un tratamiento rápido.

El metabolismo de la galactosa y sus trastornos tienen particular importancia en el recién nacido, cuya nutrición está basada en la ingesta de leche y de su principal fuente de hidratos de carbono que es el disacárido lactosa. La hidrólisis de la lactosa por la lactasa intestinal la escinde en sus dos componentes, glucosa y galactosa; la combinación de ambos hidratos de carbono proporciona un suplemento completo que permite la obtención de energía de forma inmediata a través de la glucosa y de forma más prolongada a través de la galactosa. La galactosa es metabolizada en el hígado mediante una serie de reacciones enzimáticas que tienen como objetivo su isomerización a glucosa, para su posterior utilización (fig. 9-2). En la primera reacción de las vías del metabolismo de la galactosa se produce la fosforilación de la galactosa a galactosa-1-fosfato por la galactocinasa. En el segundo paso, la galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa es esencial para la obtención de glucosa-1-fosfato y la producción óptima de UDP-galactosa. Finalmente, la conversión de UDP-galactosa a UDP-glucosa es llevada a cabo por acción de la UDP-galactosa-4-epimerasa. La acción de la epimerasa, aparte de su intervención en el metabolismo de la galactosa, tiene un amplio significado biológico en las situaciones en las que sólo se dispone de glucosa, ya que la disponibilidad de UDP-galactosa es esencial para la correcta síntesis de glucolípidos y glucoproteínas.

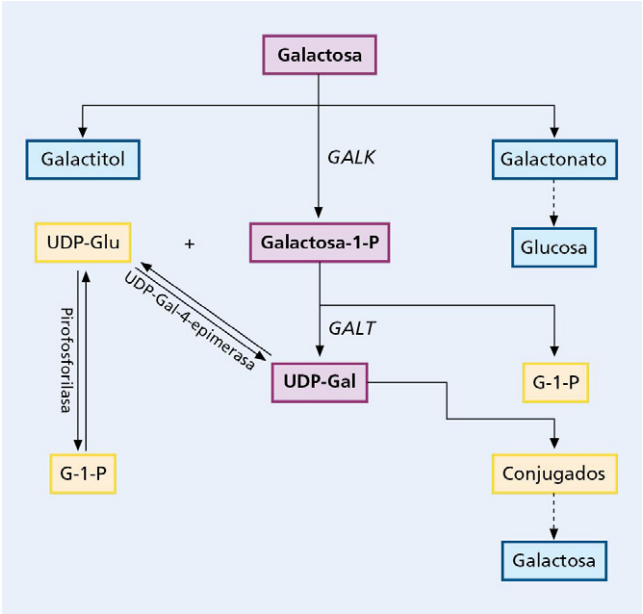


Figura 9-2 Vía metabólica de la galactosa. GALK: galactocinasa; GALT: galactosa-1-fosfato uridiltransferasa; UDP-Gal: UDP-galactosa; UDP-Glu: UDP-glucosa. (Modificada de Segal, 1998).

Cuando el metabolismo de la galactosa está interrumpido por deficiencia de alguna de estas enzimas, se acumulan los sustratos precedentes, no metabolizados. En todos los casos hay acumulación de galactosa, que es demostrable en sangre (galactosemia) y orina (galactosuria). La deficiencia de transferasa provoca importantes alteraciones metabólicas debido a que la galactosa acumulada puede reducirse mediante la aldosa-reductasa a galactitol, que no se metaboliza ulteriormente sino que se acumula en plasma, orina y algunos tejidos o es excretado por el riñón. El cerebro y el músculo de los pacientes galactosémicos tienen concentraciones elevadas de galactitol. La aldosa-reductasa es particularmente abundante en el cristalino, donde el galactitol formado se acumula y provoca cataratas por efecto del aumento de la presión osmótica. Otra anomalía metabólica de las galactosemias es la gran acumulación de galactosa-1-fosfato en tejidos y eritrocitos de pacientes afectos. Una vía alternativa que se produce como consecuencia de la acumulación de la galactosa es su oxidación a galactonato, el cual se metaboliza ulteriormente y se descarboxila para formar xilulosa. La xilulosa puede fosforilarse y entrar en la vía de las hexosas monofosfato, que lleva a la formación de glucosa. La presencia de galactitol y galactonato puede demostrarse en plasma, orina o tejidos de los pacientes galactosémicos.

El cuadro clínico de las galactosemias es el resultante de la toxicidad de la galactosa o sus derivados. En la deficiencia de galactocinasa es más leve y suele limitarse al desarrollo de cataratas. En las deficiencias de transferasa y epimerasa aparece un cuadro agudo caracterizado por rechazo del alimento, vómitos, diarreas, retraso del crecimiento, ictericia, hepatopatía, retraso mental y cataratas. Clásicamente, la patogénesis de las galactosemias se ha relacionado con la presencia de concentraciones elevadas de galactosa-1-P que provocaría la afección sistémica y neurológica que caracteriza a estas dos enfermedades. Sin embargo, observaciones experimentales sugieren que esta toxicidad generalizada requiere la coexistencia de elevadas concentraciones de ambos metabolitos (galactosa-1-P y galactitol).

En algunas poblaciones se llevan a cabo programas de detección temprana de galactosemia en recién nacidos. Sin embargo, existe controversia al respecto y otros países no incluyen la galactosemia en sus programas neonatales, al basarse en la muy temprana manifestación de síntomas clínicos: cuando se detecta un caso positivo, el niño afectado ha sido ya ingresado en el hospital, en general a causa de su ictericia.

Ante un paciente con un cuadro clínico sugestivo de galactosemia y que consume una dieta láctea, el primer dato diagnóstico es la presencia de cuerpos reductores en orina. El diagnóstico se basa en la demostración de la presencia de estos metabolitos anómalos acumulados y de la deficiencia enzimática en hematíes, que también puede determinarse en fibroblastos cultivados. Es importante tener en cuenta que, si se han realizado transfusiones sanguíneas, las determinaciones pueden no ser válidas durante 3-4 meses.

El tratamiento se basa, en todos los casos, en la restricción total del aporte de galactosa en la dieta en los casos de deficiencia de transferasa. En los cuadros agudos, los síntomas desaparecen con rapidez en cuanto se ha instaurado la alimentación sin galactosa.

DEFICIENCIA DE GALACTOCINASA

La galactocinasa es la enzima responsable de la fosforilación de la galactosa. En los individuos con este déficit, las cataratas son normalmente la única alteración, aunque en varios casos se ha descrito el desarrollo de *seudotumor cerebri*. Este cuadro desaparece con la restricción de galactosa en la dieta.

La detección de los pacientes suele realizarse en el curso de programas neonatales de diagnóstico temprano de galactosemia. Esta deficiencia debería investigarse en todos los individuos con cataratas nucleares. El primer paso consiste en demostrar el aumento de galactosa y galactitol en sangre y orina tras la ingestión de leche o la prueba de sobrecarga de galactosa. La confirmación del defecto enzimático se realiza normalmente en eritrocitos, aunque también puede efectuarse

en fibroblastos cultivados. Los individuos heterocigotos tienen una actividad intermedia.

Se ha postulado una predisposición de los heterocigotos a desarrollar cataratas tempranas. La cuestión no está todavía bien aclarada pero, aun sin apoyo científico comprobado, parece aconsejable para los heterocigotos restringir la ingesta de leche.

El gen responsable de la deficiencia, *GALK1,* se localiza en la zona 17q24 del cromosoma 17. La incidencia es baja en la población en general, del orden de 1 por millón en América, Japón, Corea y Europa occidental, donde se han identificado diversas mutaciones en los individuos afectados. Sin embargo, esta deficiencia es particularmente frecuente en la etnia gitana de origen romaní, en la que predomina la mutación P28T.

DEFICIENCIA DE GALACTOSA-1-FOSFATO URIDILTRANSFERASA O GALACTOSEMIA CLÁSICA

Este síndrome fue descrito en 1917 y está causado por mutaciones en el gen *GALT* que provocan una actividad enzimática residual inferior al 5%. Las estimaciones de su incidencia son muy variables, pero la prevalencia media aproximada es de 1/47 000. La enfermedad se caracteriza por una gran heterogeneidad clínica y se manifiesta durante la lactancia, a partir del cuarto o quinto día de vida, por ictericia, rechazo del alimento, letargia, cataratas, hepatoesplenomegalia, edema y ascitis que, en los casos no tratados, suelen llevar a la muerte por insuficiencia hepática y renal y sepsis (habitualmente por *E. coli*). Es importante suspender el aporte de leche con lactosa tan pronto se sospeche el diagnóstico de galactosemia. Este se basa en la demostración de galactosa y galactitol en plasma u orina y de galactosa-1-fosfato en hematíes. El defecto enzimático se confirma en los glóbulos rojos, aunque también puede estudiarse en fibroblastos o hígado. El diagnóstico de portadores puede realizarse en una muestra de sangre.

El gen está localizado en la región 9p13. Se han descrito más de 230 mutaciones distintas (http://arup.utah.edu/database7galactosemia/GALT_welcome.php), entre las cuales la más usual en la población blanca es *Q188R,* sustitución de una arginina por una glutamina en una región muy conservada del exón 6. Su prevalencia alélica es del 50%-70% en países occidentales (50% en España). La homocigosis *Q188R/Q188R* se ha relacionado con un mal pronóstico. En cambio, *S135L,* la mutación más prevalente en los galactosémicos de etnia negra de origen africano, se asocia a una forma muy leve de la enfermedad.

El diagnóstico a veces se complica por la frecuencia de polimorfismos para el gen, muchos de los cuales originan deficiencias parciales. Por ejemplo, es frecuente (6%-13%) en la población blanca la sustitución *N314D*, responsable de las variantes Duarte 1 (o Los Ángeles) con actividad GALT del 110%-130%, y Duarte 2 (o Duarte) con el 50% de actividad residual. Los individuos heterocigotos compuestos *N314D/Q188R* pueden tener actividad transferasa menor del 25%, al parecer debido a que la enzima heterodímera resultante es muy inestable. Esta es una entidad relativamente frecuente (1/3000-4000) y, por lo general, benigna, pero la conveniencia del tratamiento debe juzgarse en cada caso tras la investigación de los metabolitos tóxicos acumulados (galactosa, galactosa-1-fosfato, pruebas de función hepática y renal), la actividad transferasa residual y la observación del paciente.

En los pacientes que logran sobrevivir sin diagnóstico y en los que el tratamiento dietético no es adecuado, la galactosemia continuada suele conducir a ceguera, cirrosis hepática, trastornos neurológicos, hipogonadismo, osteoporosis y retraso mental.

El tratamiento consiste en la eliminación de la galactosa de la dieta indefinidamente. El cumplimiento debe controlarse rigurosamente. Para ello es aconsejable valorar la galactosa-1-fosfato y el galactitol. Estos metabolitos, aunque disminuyen notablemente con la dieta, nunca se normalizan y conviene que su concentración se mantenga lo más baja posible.

Una vez instaurado el tratamiento, la sintomatología clínica aguda remite. En muchos de los casos, las cataratas desaparecen. Sin embargo, estudios de pacientes galactosémicos tratados muestran que, en cierto número de casos, la dieta exenta de galactosa no es capaz de evitar totalmente un cierto daño neurológico y que la mayoría de las mujeres afectadas presentan fallo ovárico. La aparición de esa alteración a largo plazo parece ser independiente de la prontitud en la instauración del tratamiento, y se ha relacionado con varios factores: posible efecto *in utero,* toxicidad de la galactosa-1-fosfato y/o el galactitol que no se logra eliminar por completo y efecto de la propia restricción de galactosa, que pudiera ser responsable de deficiente galactosilación de moléculas complejas. Aunque se aconseja la restricción materna de lactosa durante el embarazo para evitar el daño fetal, su efectividad no está bien establecida. Las estrategias actuales de estudio persiguen mejorar el resultado del tratamiento a largo plazo. Para ello existen varios aspectos: a) establecer correlaciones entre el genotipo y el fenotipo; b) estimular la posible actividad transferasa hepática residual; c) intervenir en las vías alternativas mediante la inhibición de la producción de galactitol y el estímulo la de galactonato; d) controlar la producción endógena de galactosa; e) suministrar posibles metabolitos deficitarios (UDP-gal, inositol), y f) en el futuro, la terapia génica.

El diagnóstico prenatal es posible si se valora el galactitol en líquido amniótico o la actividad transferasa en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados, como también por análisis mutacional, si se conoce el genotipo del caso índice. Al igual que en las deficiencias de galactocinasa, existe una predisposición de los heterocigotos a desarrollar cataratas preseniles y, en ellos, parece aconsejable restringir la ingesta de leche con lactosa.

DEFICIENCIA DE URIDILDIFOSFOGALACTOSA-4-EPIMERASA

La deficiencia generalizada de epimerasa se ha descrito únicamente en dos familias de origen asiático con alto grado de consanguinidad. El cuadro clínico es similar al de la galactosemia clásica Sin embargo, se considera un trastorno con presentación clínica variable y continua: desde formas benignas a las de mayor gravedad.

El diagnóstico se sospecha por el hallazgo de galactosemia, acumulación de galactosa-1-fosfato y actividad transferasa normal. La confirmación del defecto enzimático se realiza en lisado de hematíes. La labilidad de esta enzima, incluso congelada, exige utilizar una muestra de sangre recién extraída (1-3 días). Los heterocigotos muestran actividad intermedia.

El tratamiento es complicado, pues tiene que conseguirse una restricción de galactosa equilibrada para limitar la formación de galactosa-1-fosfato y, a la vez, suministrar las moléculas de galactosa exógena y de N-acetilgalactosamina necesarias para la síntesis de sus derivados. Esto es así, ya que los pacientes con deficiencia de actividad epimerasa son incapaces de sintetizar galactosa a partir de glucosa, por lo que la galactosa resulta indispensable en su dieta. Los pacientes descritos muestran deficiencias en el desarrollo psicomotor pero, dado el alto grado de consanguinidad en sus familias, es posible que haya otros *loci* implicados en sus anomalías clínicas.

Existe un tipo de deficiencia periférica de epimerasa limitada a los hematíes que cursa sin manifestaciones clínicas. Este hecho fue descrito por primera vez en 1971 y los casos se descubren en programas de detección temprana de galactosemia. No obstante, algunos autores cuestionan la total inocuidad de esta deficiencia periférica y la conveniencia de una cierta intervención dietética en los pacientes detectados. El gen para epimerasa se localiza en la región 1p36-p35. Se han realizado estudios mutacionales que revelan gran heterogeneidad alélica de la enfermedad.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

La fructosa es una importante fuente de hidratos de carbono en la dieta, presente en altas concentraciones en frutas y miel, y proviene normalmente de la hidrólisis de la sacarosa o el sorbitol. En los adultos de las sociedades occidentales, la ingesta de fructosa es del orden de 100 g diarios.

El metabolismo de la fructosa tiene lugar principalmente en el hígado, aunque también participan el riñón, intestino delgado y tejido

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

adiposo. Al igual que la galactosa, la vía metabólica de la fructosa supone su conversión en metabolitos utilizables por la glucólisis o la gluconeogénesis, según los pasos:

Fructosa→Fructocinasa→Fructosa-1-fosfato
Fructosa-1-fosfato←Fructosa-1-fosfato-aldolasa→
→Gliceraldehído+Dihidroxiacetonafosfato

Estos dos metabolitos resultantes se incorporan a la glucólisis o la gluconeogénesis mediante su conversión a gliceraldehído-3-fosfato.

Se conocen tres trastornos congénitos del metabolismo de la fructosa que pueden ser asintomáticos o causar sintomatología clínica grave. La fructosuria esencial, la intolerancia hereditaria a la fructosa y la deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa. Los dos primeros atañen al metabolismo de la fructosa *per se*. La deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa afecta a un paso clave de la gluconeogénesis. En relación con ellos está la deficiencia de sorbitol-deshidrogenasa, enzima que genera fructosa a partir de sorbitol. Esa deficiencia puede ser responsable del desarrollo de cataratas.

DEFICIENCIA DE FRUCTOCINASA O FRUCTOSURIA ESENCIAL

La deficiencia de actividad fructocinasa en hígado, riñón y mucosa intestinal determina una incapacidad para metabolizar la fructosa de la ingesta. La fructosa se detecta en plasma (fructosemia) y orina (fructosuria), pero los individuos afectados son totalmente asintomáticos. Se han descrito varias mutaciones en el gen estructural de la hexocinasa *(KHK)* situado en el cromosoma 2p23.3. La herencia es autosómica recesiva y la incidencia es de 1:130 000. No está indicada restricción de la dieta y el pronóstico es bueno.

DEFICIENCIA DE FRUCTOSA-1-FOSFATO-ALDOLASA O INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA

Esta deficiencia está causada por mutaciones en el gen de la fructosa-1-P-aldolasa localizado en el cromosoma 9q21.3-q22.2, se transmite mediante herencia autosómica recesiva y tiene una incidencia estimada entre la población blanca de 1:20 000. La deficiencia enzimática provoca la acumulación de fructosa-1-fosfato en hígado, riñón e intestino delgado.

Los síntomas aparecen en el lactante sólo tras la ingesta de sacarosa o fructosa. Pueden aparecer tempranamente, de forma grave, o ser más tardíos y leves. Los síntomas clínicos en la forma aguda incluyen vómitos, diarreas, letargia, rechazo del alimento, dolor abdominal, hipoglucemia posprandial, fiebre inexplicable, irritabilidad, alteraciones hepáticas. La deficiencia puede incluso conducir a la muerte por fallo hepático si no se sospecha el diagnóstico y no se trata adecuadamente. En la forma crónica existe un retraso del crecimiento, anorexia, rechazo a lo dulce, fructosemia y fructosuria, hepatopatía progresiva y, en distinto grado, hemorragias, ictericia, edema, ascitis y tubulopatía proximal renal. El diagnóstico suele requerir una historia clínica y nutricional detallada, con exclusión de galactosemia o tirosinemia como hipótesis diagnósticas alternativas. La presencia de fructosa en la orina apoya el diagnóstico, cuya confirmación requiere la medida de la actividad fructoaldolasa en una biopsia hepática o intestinal o el análisis mutacional. Se han demostrado más de 20 mutaciones en el gen de la aldolasa B. No parece existir correlación genotipo-fenotipo. No se sabe si la patogenia de la enfermedad reside en el efecto tóxico de la fructosa-1-fosfato o en la falta concomitante de ATP, por secuestro del fósforo inorgánico.

El tratamiento indicado es la exclusión de la fructosa de la dieta y su control estricto hasta los 5-6 años. Después los pacientes se autocontrolan, pues desarrollan aversión a los alimentos que contienen fructosa. El pronóstico es bueno en la mayoría de los casos. Los síntomas desaparecen en pocos días, excepto la hepatomegalia que persiste varios años.

DEFICIENCIA DE FRUCTOSA-1,6-DIFOSFATASA

Esta enzima es clave en la gluconeogénesis, pues facilita el paso de fructosa-1,6-difosfato a fructosa-6-fosfato (v. fig. 9-1) y su deficiencia impide la formación de glucosa a partir de los precursores gluconeogénicos. Por ello, para mantener la normoglucemia durante el ayuno, estos pacientes dependen de la ingesta de glucosa y galactosa y de la degradación del glucógeno hepático. Se asocia a las alteraciones del metabolismo de la fructosa porque los pacientes, como en otros bloqueos de la gluconeogénesis, presentan intolerancia a la fructosa.

Los síntomas pueden aparecer en el período neonatal o en la primera infancia. El cuadro clínico se caracteriza por episodios de hiperventilación, taquicardia, apneas, hipoglucemia, cetosis y acidosis láctica. Puede ser letal en el recién nacido. En otros casos, las manifestaciones son más tardías, después de los 6 meses, normalmente desencadenadas por condiciones de ayuno, cuadros febriles o ingesta de fructosa.

El diagnóstico se basa en pruebas funcionales de falta de respuesta al glucagón en ayunas. El defecto de actividad enzimática puede demostrarse en leucocitos. Sin embargo, la actividad normal en estas células no descarta la deficiencia en tejido hepático. Esta enfermedad tiene una gran heterogeneidad genética. El gen para esta enzima se localiza en el cromosoma 9 (9q22.2-q22.3); se han detectado mutaciones diversas responsables de esta enfermedad que se hereda con carácter autosómico recesivo.

El tratamiento debe ser sintomático en los episodios agudos. Debe seguirse una dieta rica en hidratos de carbono, evitar ayunos prolongados para prevenir hipoglucemia, restricción de fructosa y reducción de grasas y proteínas. Si se logran superar los episodios neonatales, el pronóstico es bueno. Con tratamiento, el desarrollo es normal y la tolerancia al ayuno mejora con la edad. El diagnóstico prenatal sólo es posible por análisis del DNA si se conoce el genotipo del caso índice.

OTRAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

DEFICIENCIAS DE L-XILULOSA-REDUCTASA O PENTOSURIA ESENCIAL

Esta deficiencia, que se hereda de forma autosómica recesiva, imposibilita el metabolismo de la xilulosa, una pentosa que en tal caso se excreta en grandes cantidades. La enzima L-xilulosa-reductasa está localizada en el cromosoma 17. Esta entidad es totalmente benigna y parece restringida a los judíos asquenazíes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Blau N, Duran M, Blaskovics MB, Gibson KM, edits. Physicians Guide to the Laboratory. Diagnosis of Metabolic Diseases. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2003.

Holton JB, Malter JH, Tyfield LA. Galactosemia. En: Scriver Cr, Beaudet Al, Valle D, Sly Ws, edits. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 1909-1963.

Sanjurjo P, Baldellou A, edits. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2.ª ed. Madrid: Ergon, 2006.

Diabetes mellitus

A. Vidal-Puig, D. Figuerola Pino, E. Reynals de Blasis, M. Ruiz, M.ª L. Ruiz Morosini

CAPÍTULO 10

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

CONCEPTO*

La diabetes mellitus (DM) se define como un desorden metabólico de causas múltiples caracterizado por la hiperglucemia crónica asociada a alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas, que se producen como consecuencia de defectos en la secreción de insulina o de su acción o de ambas cosas a la vez. La hiperglucemia crónica propia de la diabetes se asocia con lesiones a largo término, disfunciones o fracasos de diversos órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Los síntomas (sed, poliuria, pérdida de peso) pueden estar presentes pero no son específicos y pueden faltar completamente. Diversos procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes, desde la destrucción autoinmunitaria de las células β a la resistencia periférica a la acción de la insulina, aunque la base no es otra que la deficiencia en la acción de la insulina en sus tejidos diana.

CLASIFICACIÓN

A medida que han progresado los conocimientos sobre los factores etiológicos de la enfermedad se ha ampliado la lista de las distintas diabetes, lo que ha dado lugar a sucesivas clasificaciones. La última propuesta data de 2011 (tabla 10-1) y es obra de un Comité de Expertos de la *American Diabetic Association (ADA)*.

Tabla 10-1 Clasificación etiológica de la diabetes

I.-Diabetes tipo 1 (destrucción de la célula β usualmente tiende a la deficiencia absoluta de insulina)
A.- Autoinmunitaria
B.- Idiopática

II.- Diabetes tipo 2 (desde un predominio de resistencia a la insulina con relativa deficiencia a un predominio de defecto secretor con resistencia a la insulina)

III.- Otros tipos específicos
A.- Defectos genéticos en la función de la célula β: cromosoma 12, HNF-1 α (MODY 3); cromosoma 7, glucocinasa (MODY 2); cromosoma 20, HNF-4 α (MODY 1); cromosoma 13, factor 1 promotor de insulina (MODY 4) ; cromosoma 17, HNF-1 β (MODY 5); cromosoma 2, Neuro D1 (MODY 6); mutación DNA mitocondrial; otros (LADA)
B.- Defectos genéticos en la acción de la insulina: insulinorresistencia tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófica, otros
C.- Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, traumatismos, pancreatectomía, neoplasias, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa, otras
D.- Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatinoma, aldosteronoma, otras
E.- Inducida por medicamentos o agentes químicos: vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido, agonistas betaadrenérgicos, tiazidas, dilantina, interferón α, otros
F.- Infecciones: rubéola congénita, citomegalovirus, otras
G.- Formas no comunes de diabetes autoinmunitaria: síndrome del hombre rígido *(stiff man),* anticuerpos antirreceptor de insulina, otras
H.- Otros síndromes genéticos asociados ocasionalmente con diabetes: síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Lawrence-Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi, otros

IV.- Diabetes mellitus gestacional (DMG)

MODY: diabetes juvenil de inicio en la madurez.

DIABETES TIPO 1

La *diabetes tipo 1* (DM 1) corresponde a la previamente denominada insulinodependiente o de comienzo juvenil y constituye el 5-10% de todas las formas de diabetes en el mundo occidental. Comprende la gran mayoría de casos debidos a la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos, que conduce a deficiencia absoluta de insulina. Esta forma incluye los casos atribuibles a patogenia autoinmunitaria y algunos de etiología desconocida, en los que no existe evidencia de autoinmunidad, y que se clasifican como DM 1 idiopática. La forma autoinmunitaria se caracteriza por un inicio en general brusco, antes de los 30 años (aunque puede aparecer a cualquier edad), tendencia a la cetosis, ausencia de obesidad (aunque la presencia de obesidad no es incompatible con el diagnóstico), evidencia de fenómenos autoinmunitarios en su etiología y asociación con otras enfermedades autoinmunitarias, como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitíligo, hepatitis autoinmunitaria, miastenia grave y anemia perniciosa. Los factores genéticos son importantes y se ha demostrado la asociación con algunos antígenos de histocompatibilidad. La velocidad de la destrucción de los islotes es bastante variable, rápida en algunos casos (principalmente niños) y lenta en otros (en general adultos), de modo que la cetoacidosis puede ser la primera manifestación, pero también en otros casos se mantiene una reserva funcional que previene esta complicación durante años.

Los pacientes con DM 1 idiopática no tienen una etiología conocida y no existe evidencia de autoinmunidad. Pueden presentar insulinopenia grave y tendencia a episodios de cetoacidosis, aunque pueden alternarse con períodos de remisión completa. Los portadores de esta forma de diabetes, en su mayoría de origen asiático o africano, tienen una carga hereditaria importante pero no asociada al complejo HLA. La prevalencia de complicaciones es menor que en la DM tipo 1 autoinmunitaria.

DIABETES TIPO 2

La *diabetes tipo 2* (DM 2), conocida anteriormente como diabetes no insulinodependiente o de inicio en la edad adulta, es la forma más prevalente de diabetes (90%-95%) y el riesgo de desarrollarla aumenta con la edad, la obesidad y el sedentarismo. Resulta de la asociación de insulinorresistencia y secreción compensatoria deficiente de insulina, con posible predominio de la insulinorresistencia o el déficit secretor relativo, aunque ambas condiciones son necesarias.

Suele iniciarse de forma progresiva después de los 40 años, aunque en los últimos años existe un incremento notable en personas jóvenes e incluso en niños. No tiende a la cetosis, aunque esta complicación puede desencadenarse en algunas circunstancias como estrés o enfermedades intercurrentes. A menudo cursa con obesidad, y los pacientes que no son obesos suelen tener una mayor proporción de grasa abdominal. Tiene pronunciada agregación familiar, causas múltiples y diferentes, la genética es compleja y no está totalmente definida. Este tipo de diabetes también es heterogéneo, por lo que se espera que en el futuro se puedan identificar procesos patogénicos específicos y defectos genéticos que permitan una mejor clasificación.

Los pacientes permanecen a menudo sin diagnóstico, y como consecuencia sin tratamiento durante años dado el desarrollo lento, la ausencia de síntomas o su infravaloración; este hecho puede dar lugar a que algunos pacientes tengan complicaciones crónicas en el momento del diagnóstico.

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS

Bajo este nombre se considera un tercer subapartado. Varias de estas formas se asocian con defectos monogénicos en la función de las células β y suelen comenzar en edades tempranas, generalmente antes de

*D. Figuerola Pino, E. Reynals de Blasis

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los 25 años. Una de ellas es el tipo MODY *(maturity onset diabetes of the young)* o diabetes del adulto en el joven (v. Patogenia). Se caracteriza por una alteración en la secreción de insulina con defectos mínimos de la acción de la insulina o sin ellos. Se hereda con un patrón autosómico dominante y se han identificado varios sitios cromosómicos alterados. Clínicamente no muestran un patrón homogéneo; pueden verse desde formas leves no cetósicas, sin requerimientos de insulina, con pocas complicaciones crónicas, a formas más graves, que suelen asociarse a más hiperglucemia, complicaciones microvasculares y mayor frecuencia de requerimientos de insulina. Se han descrito varias mutaciones mitocondriales asociadas a diabetes y sordera, y como causas raras de diabetes se incluyen también las debidas a anormalidades en la conversión de proinsulina a insulina o la producción de moléculas de insulina mutantes.

Se incluyen también en este tipo los defectos genéticos en la acción de la insulina, como la antiguamente llamada *insulinorresistencia tipo A,* el *leprechaunismo,* el *síndrome de Rabson-Mendenhall* y la *diabetes lipoatrófica*. En realidad, cualquier proceso que afecte difusamente al páncreas puede causar diabetes aunque, a excepción del cáncer, el daño debe ser extenso para provocarla. Además, diferentes hormonas antagonizan la acción de la insulina y pueden causar diabetes y también algunos fármacos, virus y agentes químicos.

El *síndrome del hombre rígido (stiff man),* que se asocia a la presencia de anticuerpos anti-GAD, se acompaña de diabetes en la tercera parte de los casos. Se caracteriza por rigidez de los músculos axiales con espasmos dolorosos.

Los *anticuerpos antirreceptor de insulina* pueden causar diabetes al impedir su acción. En otros casos, estos anticuerpos actúan como agonistas de la insulina y, al unirse a su receptor, causan hipoglucemia. Finalmente, numerosos síndromes genéticos se acompañan de aumento de la incidencia de DM.

DIABETES GESTACIONAL

Se trata de una alteración hidrocarbonada que se presenta, o es reconocida por primera vez, durante la gestación, por lo que las mujeres diabéticas que quedan embarazadas no deben incluirse en esta categoría ni tampoco aquellas con alto riesgo en las que la enfermedad se diagnostica en la visita neonatal inicial.

La *diabetes gestacional* a menudo revierte a la normalidad después del parto y complica aproximadamente el 7% de todos los embarazos. El reconocimiento clínico de esta situación es importante, porque estas pacientes tienen un riesgo aumentado de morbimortalidad fetal si no reciben el tratamiento adecuado y porque el 60%-70% de las mismas desarrollará diabetes en los siguientes 25 años después del parto (la incidencia acumulada aumenta rápidamente en los primeros años posparto, pasa de 2,6% a las 6 semanas a más del 70% a los 28 años). La diabetes gestacional se excluye o se diagnostica mediante la práctica de pruebas de laboratorio (v. más adelante Diagnóstico). Debe considerarse como tal cualquier grado de intolerancia a la glucosa que comienza o se reconoce por primera vez durante el embarazo, independientemente del tratamiento necesario o de que persista o no después del parto. La mujer deberá reclasificarse a partir de las 6 semanas después del parto.

CATEGORÍAS DE RIESGO INCREMENTADO PARA LA DIABETES

Tolerancia anormal a la glucosa

Mal denominada «intolerancia a la glucosa», la *tolerancia anormal a la glucosa* (TAG) es una situación intermedia entre la normalidad y la diabetes. Los individuos con TAG (respuesta patológica a la sobrecarga de glucosa, pero sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes) presentan enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, alteraciones electrocardiográficas y dislipemias más frecuentemente que la población general. Del 10% al 70% de estos pacientes evoluciona hacia una diabetes clínica en los 10-15 años siguientes, de modo que una proporción notable no progresará hacia la diabetes o incluso puede volver a la normalidad, especialmente si adelgazan y practican actividad física. Con estos datos, y para evitar el estigma psicológico y sociológico del término «diabetes», se optó por la expresión diagnóstica «tolerancia anormal a la glucosa» en sustitución de antiguas denominaciones como diabetes latente o prediabetes, aunque recientemente la ADA ha retomado la denominación de prediabetes para esta categoría y para la glucemia de ayuno anormal.

Glucemia de ayuno anormal

Esta situación, conocida por sus siglas GAA, es también intermedia entre la normalidad y la diabetes, pero con la consideración sólo de la glucemia de ayuno. Son personas que suelen permanecer prácticamente euglucémicas en su vida diaria, por lo que pueden tener hemoglobina glucosilada normal o cercana a lo normal (estas situaciones de riesgo se incluyen en las personas con HbA_{1c} entre 5,7% y 6,4%). Al igual que la TAG, la GAA no debería ser considerada como entidad clínica sino como una situación de riesgo para la diabetes y para enfermedad cardiovascular.

En el momento del diagnóstico, la asignación del tipo de diabetes suele ser clínica y en ocasiones la categorización es difícil. Lo que adquiere trascendencia real para el paciente y para el médico no es tanto el tipo particular de diabetes que tiene, sino entender su patogénesis e instaurar un tratamiento adecuado. El grado de hiperglucemia puede cambiar con el tiempo, según la progresión del proceso, e incluso el proceso causal puede estar presente pero no haber progresado lo suficiente como para causar hiperglucemia y mostrar sólo TAG o GAA. Por otra parte, la alteración metabólica no necesariamente progresa con el tiempo, sino que en ocasiones puede retrogradar o mantenerse igual. Por tanto, el grado de hiperglucemia y la respuesta al tratamiento reflejan, más que la naturaleza misma del proceso, la gravedad del proceso causal (fig. 10-1).

PREVALENCIA

La DM es una de las enfermedades más frecuentes en clínica humana. Se estima que en EE. UU. y en la mayoría de los países europeos es superior al 5%, aunque existen notables diferencias entre determinadas zonas geográficas y, sobre todo, entre individuos de ciertos grupos étnicos. Aumenta claramente con la edad, desde un 0,2% en sujetos menores de 20 años a más del 21% en mayores de 60 años. La diabetes se sitúa entre la cuarta o la quinta causa de muerte en la mayoría de los países de ingresos altos y hay pruebas sustanciales de que se trata de una verdadera epidemia. Sin duda alguna es uno de los problemas sanitarios más importantes del siglo XXI, y lo será todavía más si no se adoptan medidas eficaces de prevención y control.

La prevalencia mundial estimada se cifra en 151 millones de personas en el año 2000, de 285 millones en el 2010 (6,6% de la población adulta del mundo) y de 438 millones en el 2030 (7,8% de la población adulta). Las mayores prevalencias se observan en Nauru (30,9%), Emiratos Árabes Unidos (18,7%), Arabia Saudita (16,8%), Mauricio (16,2%), Bahrein (15,4%), Reunión (15,3%), Kuwait (14,6%), Omán (13,4%), Tonga (13,4%) y Malasia (11,6%). En España es de alrededor del 6,6%; en Argentina, 5,7%; en Francia, 6,7%; en Chile, 5,7%; en Bolivia, 6%; en Brasil, 6,4%, y en Italia, 5,9%.

En la distribución por edades, el grupo de 40 a 59 años tiene en la actualidad el mayor número de personas con diabetes, unos 132 millones. Existen pocas diferencias por género: 143 millones de mujeres y 142 millones de varones. Además de la DM declarada, la TAG constituye otro importante problema de salud pública. Se calcula que alrededor de 344 millones de personas en el mundo —7,9% del grupo de edad de 20 a 79 años— la padecen en 2010. Esta cifra aumentará hasta 472 millones —8,4% de la población adulta— en 2030.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DM 2

Entre 2000 y 2025 la prevalencia en los individuos mayores de 20 años pasará del 7,8% al 10% en Italia, del 7,6% al 8,9% en EE. UU., del 2,2% al 3,4% en China y del 8,1% al 12,3% en México. Esto acontece como consecuencia de varios factores, como la mayor longevidad de la población, rápidos cambios culturales y sociales, urbanización, progresivo incremento de la obesidad (ha hecho fortuna el término «dia-

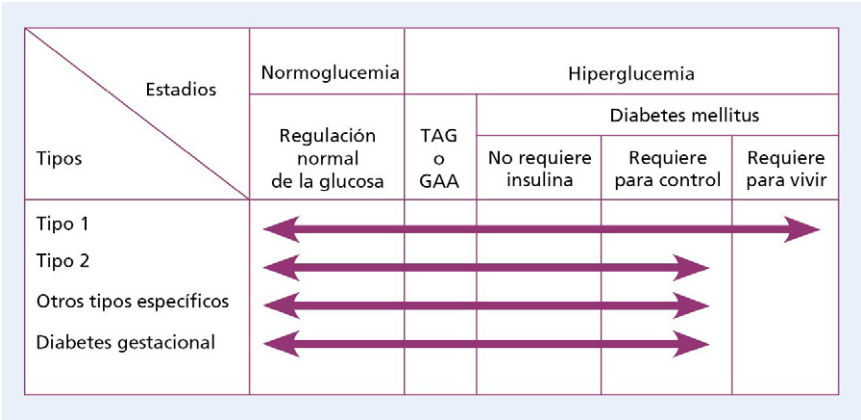


Figura 10-1 Tipos etiológicos de la diabetes y estadios de alteración de la glucemia. GAA: glucemia de ayuno anormal; TAG: tolerancia anormal a la glucosa.

besidad» para evidenciar la relación entre ambas enfermedades), sedentarismo y tabaquismo, que puede ser un factor importante por su contribución a la producción de insulinorresistencia. Un factor que condiciona su prevalencia es el origen étnico, de modo que algunos grupos tienen cifras muy elevadas, como los individuos de raza negra (casi el doble que en blancos no hispanos en EE. UU.) o los indios pima norteamericanos, que están afectos en más de la mitad entre los 45 y 75 años. Es importante destacar que se ha descrito un aumento de la prevalencia en muchas comunidades diferentes, como en esquimales (en donde era excepcional hasta hace pocos años), algunos árabes, méxico-americanos, coreanos, chinos, etc.

Los grupos étnicos especialmente castigados tienen en general en común el hecho de haber sufrido importantes cambios en sus hábitos alimentarios en pocos años. La explosión de la enfermedad en estas comunidades se debe probablemente a la introducción de estos cambios alimentarios en un contexto de hiperinsulinismo genéticamente condicionado. Estas diferencias pueden estar condicionadas, además de los factores comentados, por la residencia en áreas rurales o urbanas (menor prevalencia en áreas rurales) y por la altura sobre el nivel del mar a la cual vive esa población (parece menor en poblaciones ubicadas a más de 3000 m sobre el nivel del mar, quizá en relación con la vasodilatación y la mayor sensibilidad a la insulina).

La prevalencia de DM 2 es parecida entre varones y mujeres. La incidencia y la prevalencia de la DM 2 dependen en gran medida del índice de masa corporal, la duración en años del exceso de peso y la actividad física. Es notable que la participación en actividades deportivas durante la juventud se correlacione negativamente con la posterior aparición de diabetes en cualquiera de los grupos de edad en que se analice. La conversión de TAG a DM 2 varía en diferentes estudios poblacionales: 1,5% por año en algunas poblaciones de Gran Bretaña, 7% por año en algunas de EE. UU. y 12,6% por año en una cohorte de Sudáfrica. Finalmente, se ha comprobado que el bajo peso al nacer aumenta el riesgo de resistencia a la insulina en la edad adulta.

Niños y jóvenes están expuestos cada vez más a DM 2. Así, entre los afroamericanos de 10 a 19 años de edad, la prevalencia de DM 2 es de 1,06 por 1000 y la incidencia anual de 19 por 100 000. Los datos de los que se dispone son cada vez más precisos y pueden contribuir de forma decisiva a la comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad.

Un aspecto epidemiológico que actualmente recibe mucha atención es la asociación entre diabetes, obesidad y cáncer. Los mecanismos son múltiples (sobreproducción de IGF-1 y receptores de insulina por las células cancerosas, aumento de síntesis de andrógenos inducido por la insulina en la premenopausia, citocinas segregadas por adipocitos activan entre otros el TNF-α que potencia el crecimiento de células tumorales, exceso de glucosa en la DM utilizado por las células tumorales por una vía no mediada por la insulina, entre otros). El hecho clínico es que el riesgo relativo para cáncer en pacientes obesos diabéticos es de más de 3 para hígado, páncreas y endometrio, y de alrededor de 1,5 para mama, vejiga urinaria y colon y, curiosamente, de 0,78 para próstata. La metformina es el único fármaco que se asocia a reducción de riesgo.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DM 1

La diabetes en general —tipo 1 y tipo 2— se encuentra en rápido crecimiento en niños y adolescentes en muchos países. Dos proyectos internacionales, DiaMond y EURODIAB, han sido fundamentales para crear registros con definiciones estandarizadas, formularios para la recolección de datos y métodos de valoración. En ellos se comprueba que la incidencia de DM 1 en la infancia crece en muchos países del mundo, alrededor de un 3% anual, y además lo hace especialmente entre los niños de más corta edad. Se calcula que alrededor de 76 000 niños de menos de 15 años desarrollan DM 1 cada año y que en todo el mundo existen unos 480 000 afectados. La incidencia (casos nuevos/100 000 habitantes/año) en individuos menores de 14 años en algunos países es sorprendentemente distinta: España 13, Argentina 6,8, Chile 5,9, Finlandia 57,4, Francia 12,2, Italia 8,4, Japón 2,4, México 1,5, Noruega 27,9, Perú 0,5, Nauru 0,1, Portugal 13,2, Reino Unido 24,5, EE. UU. 20,8 y Uruguay 8,3.

La edad es un factor condicionante de la aparición de DM 1, de modo que existen algunos «picos»; el más acusado alrededor de los 12 a los 14 años de edad y otro menor, entre los 4 y los 6 años. Aunque se trata de una enfermedad clásicamente de niños y adolescentes, la aparición de casos nuevos a partir de los 20 años parece haber aumentado en numerosos países, entre ellos España.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2011; 34 (Suppl 19): 62-89. Internacional Diabetes Federation. Atlas 2011. URL disponible en: http://www.diabetesatlas.org

PATOGENIA*

Desde un punto de vista patogénico, la diabetes mellitus se puede dividir en dos grandes grupos: a) el tipo 1, que incluye formas de diabetes asociadas a destrucción inmunológica de la célula β pancreática, y b) el tipo 2, que engloba formas de diabetes no asociadas a procesos autoinmunitarios.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

La DM 1 es una forma de diabetes caracterizada por la destrucción inmunológica de la célula β pancreática. Los factores relacionados con la destrucción selectiva de la célula β son: a) predisposición genética; b) factores ambientales no claramente establecidos, y c) respuesta autoinmunitaria (fig. 10-2).

Factores genéticos

La DM tipo 1 tiene un componente genético importante. El riesgo a desarrollar DM 1 en la población blanca alcanza el 0,4%, mientras que en familiares de primer grado aumenta hasta un 6% con variaciones

*A. Vidal-Puig

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

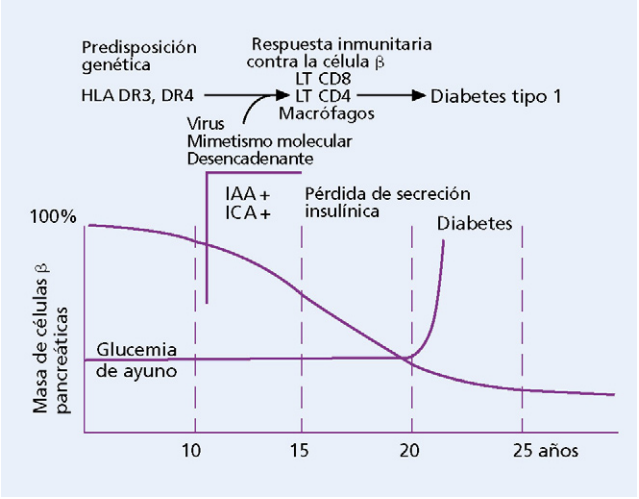


Figura 10-2 Modelo hipotético de la patogenia e historia natural de la DM tipo 1. En una primera fase sólo existe una predisposición genética asociada a alelos específicos del sistema HLA. En un momento determinado se produce un fenómeno precipitante (p. ej., infección vírica) que inicia una respuesta autoinmunitaria mediada por linfocitos T CD8+, CD4+ y macrófagos. En coincidencia con el inicio de la respuesta autoinmunitaria se produce el aumento de anticuerpos ICA (anticuerpos anti-insulina) e IAA (anticuerpos anti-islotes) en plasma y la progresiva pérdida de reserva pancreática. Durante la progresiva destrucción de células β se pueden detectar alteraciones en la sobrecarga oral de glucosa, reflejo de una reserva pancreática disminuida. Sin embargo, el paciente mantendrá glucemias basales en límites normales durante un período de tiempo prolongado (años), hasta que se destruye un 80%-85% de la masa de células β. LT: linfocitos.

Tabla 10-2 ***Loci*** **de predisposición para la diabetes mellitus tipo 1**

LOCUS	CROMOSOMA	GEN CANDIDATO	MARCADORES	LS
DDM1	6p21.3	Genes *HLA*	HLA DRB1/ DQB1	3,42
IDDM2	11p15.5	Gen de la insulina	Ins-VNTR	1,3
IDDM3	15q26	–	D15S107	1,4
IDDM4	11q13.3	*MDU1, RT6, CD3*	FGF3, D11S1917	1,07
IDDM5	6q25	*SOD2, SUMO4*	ESR	1,16
IDDM6	18q12-21	*JK (Kidd)*	D18S64	1,1
IDDM7	2q31-33	*NEUROD, IL1R1*	D2S152	1,3
IDDM8	6q25-27	*SOD2*	D6S264	1,4
IDDM9	3q21-25	–	D3S1576	1,3
IDDM10	10p13-q11	–	D10S193	1,5
IDDM11	14q24-31	*ENSA, SEL-1L*	D14S67	–
IDDM12	2q33	*CTLA-4*	CTLA-4	1,6
IDDM13	2q34	*IGFBP2, IGFBP5*	D2S164	1,6
IDDM15	6q21	*TNDM*	D6S283	1,34
IDDM16	14q32	*IGH*	–	–
IDDM17	10q25	–	D10S1750	–
IDDM18	5q31-33	*IL12B*	IL12B	–
PTPN22	1p13	*PTPN22*	SNP=R620W	–

LS: contribución de un determinado *locus* al riesgo heredado de padecer la enfermedad, igual al cociente entre la proporción teórica de parejas de hermanos que no comparten ningún alelo de determinado *locus* (25%) y la proporción real encontrada en la muestra de hermanos enfermos analizada (p. ej., para el HLA sería 0,25/0,073=3,42).

según quién sea el familiar afectado (padre 3%, madre 5%, hermano 8%). La concordancia para gemelos homocigotos se sitúa en cifras cercanas al 40%.

La DM 1 se asocia con 26 regiones identificadas a través de estudios GWAS (estudios de asociación de genoma completo) (tabla 10-2), lo que sugiere un modelo de herencia poligénica. Se ha estimado que la región HLA localizada en el cromosoma 6p21 *(locus IDDM1)* podría conferir hasta un 40% del riesgo genético. Las proteínas codificadas por los genes de la región HLA tienen la función de presentar antígenos para iniciar la respuesta inmunitaria. Los alelos HLA asociados a mayor riesgo pertenecen al locus HLA II DR y DQ (DRB1 0401, DRB1 0402, DRB1 0405, DQA1 0301, DQB1 0302 y DQB1 0201). Otros alelos (DRB1 1501, 1401, 0701 y DQB1 0602,0503,0303) son protectores y tienen un efecto dominante sobre los alelos de susceptibilidad lo que sugiere que el HLA podría tener un papel más importante en la protección que en la predisposición a la DM 1. Otros alelos que confieren predisposición a la DM 1 pertenecen a la clase II DP y a la clase I (A24, B38, B39), sin embargo su importancia es menor y típicamente no se han incluido en los modelos de predicción de riesgo. Uno de los mecanismos moleculares que relacionan alelos específicos del HLA con el desarrollo de DM 1 es el papel de las proteínas HLA en el control del proceso de presentación de antígenos y su influencia en la selección positiva/negativa de células T autorreactivas. Las diferencias estructurales de los diferentes alelos HLA determinan el tipo de antígenos presentados y explica su efecto protector o potenciador de la enfermedad.

Otros determinantes genéticos de la DM 1 son el gen de la insulina *(locus IDDM2)* y de la proteína tirosina fosfatasa N (PTPN2) (v. tabla 10-2). Se estima que la variabilidad en el gen de la insulina podría contribuir en un 10% a la predisposición genética a dicho tipo de DM. La región del gen de la insulina más determinante se conoce como *Ins-VNTR* (del inglés, *variable number tandem repeats*). Se han identificado dos tipos de variantes alélicas. El alelo de riesgo es el *Ins-VNTR* de clase I (con menos de 63 repeticiones) y el alelo protector es el *Ins-VNTR* de clase III (más de 140 repeticiones). El efecto de estas variantes sobre el riesgo a la DM 1 se produce en el timo, donde controlan la expresión de proinsulina y determinan la exposición antigénica y la selección de clones autorreactivos determinantes de la respuesta autoinmunitaria. En relación con el riesgo asociado con variantes alélicas de la PTPN22, el aumento de predisposición a la DM 1 se relaciona con el aumento de su actividad determinante, lo que condiciona una disminución de la actividad de los receptores de las células T y B y como consecuencia el aumento de la supervivencia de células más inmaduras y autorreactivas.

Factores ambientales

La discordancia (60%) en gemelos homocigotos, el incremento progresivo en la incidencia de la DM 1, además de otras evidencias epidemiológicas, indica la contribución de factores ambientales al desarrollo de la DM 1. Es muy probable que determinados factores ambientales tengan un efecto importante en el inicio y desarrollo de la DM 1. Sin embargo, la identificación de agentes ambientales diabetogénicos específicos no ha tenido mucho éxito. Entre las influencias ambientales que potencian el desarrollo de DM 1 se han señalado las siguientes:

Hipótesis de la higiene. Postula la mayor incidencia de DM 1 en países industrializados debido a la menor exposición a microorganismos. Esta hipótesis se apoya en evidencias generadas en modelos animales y, más recientemente, en humanos donde se demuestra cómo la exposición a bacterias o sus productos previene el desarrollo de diabetes en modelos murinos y humanos. La microflora bacteriana podría tener un papel importante para modular la producción, metabolización y absorción de productos capaces de conformar la respuesta inmunitaria innata para prevenir el desarrollo de diabetes.

Factores dietéticos. Las proteínas de leche de vaca, preservantes/compuestos N-nitrosos, se han relacionado con el desarrollo de la DM 1. Aunque existen evidencias epidemiológicas e inmunológicas para este efecto nutricional, los datos derivados de estudios prospectivos son contradictorios y requieren confirmación.

Estudios epidemiológicos. También se sugiere que las infecciones virales podrían aumentar el riesgo de DM 1 en relación a mecanismos

de mimetismo molecular y/o activación de la inmunidad innata asociada a determinados alelos de predisposición. El desarrollo de DM 1 se ha relacionado con el virus Coxackie B4, y las infecciones por *Rhinovirus* e influenza.

Otros factores patogénicos ambientales. Podrían ser el estrés, las condiciones climáticas, exposición al sol y el descenso de las concentraciones de vitamina D_3 activa.

Aumento en la demanda en la producción y secreción de insulina. En condiciones de obesidad y/o resistencia insulínica, impone estrés alostático en la célula β y acelera el proceso hacia su fracaso. En resumen, no existen relaciones consistentes entre factores ambientales específicos y desarrollo de la DM 1 y los mecanismos moleculares mencionados son meramente especulativos. Una dirección nueva, no menos especulativa, sugiere que la predisposición a la hiperreactividad inmunológica pudiera ser determinada por programación intraútero de los mecanismos de tolerancia inmunológica

Respuesta autoinmunitaria

Aunque la DM 1 puede aparecer en el contexto de enfermedades autoinmunitarias complejas, la mayoría de los diabéticos tipo 1 tiene una alteración inmunológica restringida a la célula β pancreática pero presentan un HLA de clase 2 que les confiere predisposición y autoanticuerpos. La patogénesis de la DM 1 es de base genética inmunológica como indica el que 19 de los 26 locus identificados mediante GWA se asocien a respuesta inmunitaria. Independientemente de su etiología la alteración inmunológica determinante de la DM 1 requiere: a) la expansión de clones linfocitarios autorreactivos T CD4 y CD8; b) la existencia de linfocitos B productores de anticuerpos, y c) la activación del sistema inmunitario innato para la destrucción de las células β.

La existencia de linfocitos T autorreactivos son fundamentales para la iniciación del proceso patogénico. Inicialmente, el páncreas es infiltrado por células dendríticas y macrófagos y, poco después o simultáneamente, se produce la llegada de linfocitos T desde los ganglios linfáticos próximos, con lo que se inicia un proceso de amplificación con generación de nuevos autoantígenos y linfocitos T e infiltración de monocitos. Las células T pueden reconocer autoantígenos similares a los anticuerpos (insulina, GAD) o transportador de cinc (ZnT8). El repertorio de células T autorreactivas parece estar determinado por HLA específicos que contribuyen a la selección negativa defectuosa de células T en el timo. Ello sugiere un mecanismo centralizado de predisposición a la enfermedad relacionado con la reactividad a insulina como factor de predisposición.

Este proceso lleva asociada la producción de anticuerpos que pueden ser considerados marcadores de la actividad del proceso autoinmunitario. Los anticuerpos antiislote (Ac) aparecen después de los 6 primeros meses con un pico de incidencia entre 1-2 años de vida. Los anticuerpos antiinsulina (AII) también aparecen tempranamente. Existen otros anticuerpos antiproteínas de la célula β pancreática (GAD 65-descarboxilasa del ácido glutámico, IA2-tirosina fosfatasa, carboxipeptidasa H, etc.). La aparición de una explosión aguda en la producción de anticuerpos debe ser interpretada como un marcador de progresión rápida en la destrucción de la masa de células β y, en consecuencia, una aceleración en la evolución de la enfermedad.

Los factores determinantes de la destrucción celular no están bien establecidos. Existe consenso en que TNF-α, perforina y granzima B son críticas para los procesos patogénicos mediados por linfocitos T CD4 y CD8. Además de los linfocitos T, otros tipos celulares como las células NK, monocitos y células β antígeno específico también contribuyen a la destrucción celular. Otras células que podrían influir en este proceso son las células T reguladoras Foxp+ encargadas de prevenir respuestas autoinmunitarias y que se caracterizan por producir citocinas moduladoras como el TGF-β y la IL10.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM 2 es un síndrome en el que se incluyen formas de DM no asociadas a procesos autoinmunitarios. La DM 2 engloba un conjunto heterogéneo de formas de DM (primarias y secundarias) con diversas alteraciones genéticas, metabólicas y clínicas (v. tabla 10-1). Para el estudio de la DM 2 con implicaciones diagnósticas y terapéuticas es útil diferenciar dos grandes grupos: a) DM 2 asociada a obesidad, y b) DM 2 no asociada a obesidad.

DM tipo 2 asociada a obesidad

Factores genéticos

La forma más común de diabetes tipo 2 se asocia a obesidad (85%) y tiene un marcado componente genético con una concordancia entre gemelos homocigotos del 80%, que llega hasta el 96% si se considera el estado de intolerancia hidrocarbonada. La concordancia entre hermanos gemelos monocigotos supera a la de dicigotos, lo que refuerza el carácter genético sobre la influencia del ambiente intrauterino. La DM 2 tiene una herencia poligénica y requiere la contribución de múltiples alelos diabetogénicos. La contribución de cada variante al riesgo global es pequeña, a veces no claramente reproducible o variable según la población estudiada. Los alelos identificados hasta el momento no permiten explicar la predisposición genética a la DM 2 y es muy probable que el efecto de los genes diabetogénicos dependa de su interacción con factores nutricionales y ambientales. Así, se ha observado mayor incidencia en determinadas razas o grupos étnicos que comparten ambientes similares (4% en blancos, 6% en negros americanos, 15% en indios americanos y 35%-80% en los indios pimas). Las bases moleculares de la herencia de la DM 2 asociada a obesidad no han podido dilucidarse debido a: a) su *heterogeneidad;* b) *comienzo tardío,* que imposibilita el diagnóstico temprano y correcto y dificulta los estudios genéticos, y c) importante *componente ambiental* que incluye factores como obesidad, actividad física, fármacos y carencias nutricionales intrauterinas. La elevada prevalencia (5% en países occidentales) de esta enfermedad permite que en una misma familia pueda coexistir más de un tipo genético de diabetes. En conclusión, la DM 2 del obeso es una enfermedad de herencia poligénica cuyo fenotipo es el efecto acumulativo de la expresión defectuosa de más de un gen en el contexto de un ambiente específico.

Mecanismos patogénicos

La DM 2 está causada por la respuesta inadecuada de las células β pancreática al aumento de resistencia insulínica típicamente asociada con el envejecimiento, la obesidad y el sedentarismo. En un contexto de balance energético positivo y obesidad se produce la expansión y el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo. Sin embargo, la acumulación excesiva de grasa puede llevar a la disfunción y el agotamiento de la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo. La grasa que no se puede almacenar en el tejido adiposo produce un efecto inflamatorio en este órgano. Se caracteriza por la infiltración de macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias que contribuyen al desarrollo de resistencia insulínica (RI) no sólo en el tejido adiposo, sino también en órganos periféricos como el músculo o el hígado. Además de las citocinas, el fracaso de la capacidad de almacenamiento de grasa en el tejido adiposo hace que el exceso de lípidos se acumule de manera ectópica en músculo, hígado y célula β. Estos tipos celulares no están diseñados para almacenar nutrientes y en ellos la acumulación de lípidos produce un efecto tóxico denominado lipotoxicidad que contribuye a la RI. La RI disminuye la utilización de glucosa en el músculo, y en el hígado aumenta la producción hepática de glucosa en relación con el aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis secundaria al aumento de lactato, glicerol, alanina y ácidos grasos libres. La célula β también se ve afectada por el efecto tóxico del exceso de lípidos y glucosa, un fenómeno conocido como glucolipotoxicidad y que contribuye al fracaso de la célula β.

En este contexto de exceso de nutrientes, lipotoxicidad e inflamación en tejido adiposo, músculo, hígado y célula β, el desarrollo de las manifestaciones específicas del síndrome metabólico requiere y depende del grado de vulnerabilidad genética determinada de los órganos metabólicos esenciales. Aquellos individuos con vulnerabilidad genética en la célula β al insulto nutricional serán más proclives al desarrollo de diabetes. Igualmente, la dotación genética del músculo será fundamental en el desarrollo de RI. Defectos en el repertorio genético del hígado determinarán el desarrollo de hígado graso, resistencia a la insulina y predisposición a la estatohepatitis.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La utilización de estrategias de análisis genómico amplio con el empleo de polimorfismos *(wide genome scan)* ha permitido identificar nuevos genes relacionados con el desarrollo de diabetes tipo 2. Los genes identificados que aplican esta estrategia incluyen: *CdKAL1, CdKN2A, CdKN2B,* HHEX, *IGF2BP2,* WFS1, MTNR1B, IRS1*SLC30A8, PPARg, KCNJ11* y *TCF7L2*. Este último es posiblemente el más importante, dado que las mutaciones en un alelo aumentan el riesgo de diabetes en 1,45, y si se heredan dos alelos mutantes el riesgo relativo se eleva hasta 2,45. Aunque la función de estos genes no está perfectamente establecida, llama la atención que la mayoría de ellos están relacionados con la secreción de insulina, por lo que pudiera interpretarse que los defectos genéticos en la célula β son predominantes. Sin embargo, en este análisis existe un sesgo, dado que el criterio clínico para su identificación fue la asociación con hiperglucemia y, por tanto, dependiente de un fracaso de célula β. La identificación de genes relevantes en el desarrollo de resistencia a la insulina hubiera sido más específica si el criterio escogido hubiera sido el de obesidad. En este contexto, la hiperglucemia típica de la DM 2 el resultado de la falta de adecuación entre secreción y sensibilidad insulínicas, modulada por la interacción entre diversos factores ambientales y un genoma que confiere susceptibilidad genética.

Factores ambientales: obesidad, nutrición y estilo de vida.

Diversos factores ambientales influyen en la DM 2. La *obesidad* es un factor patogénico importante en el contexto de la DM tipo 2 debido a su asociación con inflamación y lipotoxicidad. Recientemente se ha sugerido que el factor más importante no es la cantidad de masa grasa acumulada en términos absoluto sino la disfunción del tejido adiposo y el fracaso en su capacidad de expansión. Ello podría explicar la existencia de RI en individuos diabéticos delgados. La hipótesis de la incapacidad de expansión y de funcionalidad del tejido adiposo propone que es más importante y predictiva de RI y diabetes la capacidad residual para la expansión del tejido adiposo que la cantidad de masa grasa absoluta almacenada *per se*.

Se han sugerido diversos factores de riesgo de *tipo nutricional* entre los que se pueden identificar: a) alteraciones en el porcentaje relativo de diversos tipos de lípidos; b) tipo de hidratos de carbono particularmente los de alto índice glucémico; c) consumo de carne roja rica en hierro precursor de compuestos nitrosos de carácter tóxico para la célula β, y d) efecto beneficioso de la ingesta alcohólica moderada. En relación con el estilo de vida, la *actividad física* se asocia con mejora de la sensibilidad insulínica, mientras que la acción simpaticomimética del tabaco podría aumentar la glucemia. La *malnutrición fetal* podría contribuir al desarrollo de DM 2 en la edad adulta mediante la reducción de la masa de células β-pancreáticas. Tal defecto determinaría la incapacidad de las células β para cubrir las necesidades de la demanda insulínica. Por otra parte, se ha señalado que el retraso de crecimiento intrauterino es también un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad un factor condicionante de RI.

DM tipo 2 no asociada a obesidad

Diabetes mellitus del adulto de inicio juvenil

Si bien las formas comunes de DM 2 tienen una herencia poligénica, existe una clase específica con herencia monogénica que representa un 2%-5% de los pacientes con DM 2. Este subtipo, denominado MODY (*mature onset diabetes of young;* tabla 10-3), se caracteriza por su inicio temprano, su herencia autosómica dominante y por presentar una secreción defectuosa de insulina. Dentro de la categoría MODY se han identificado hasta siete subtipos, en relación con su marcada heterogeneidad genética. Aunque su prevalencia es poco conocida, estudios realizados en poblaciones francesa y española sugieren que la forma más común es el MODY tipo 2 (superior al 40%), caracterizado por presentar mutaciones en el gen de la glucocinasa. Defectos en este gen determinan un aumento del umbral glucémico para estimular la secreción insulínica y alteraciones hepáticas caracterizadas por un aumento de la glucemia posprandial y de la producción hepática de glucosa. El MODY tipo 2 presenta manifestaciones clínicas poco agresivas, no se asocia a obesidad, hipertensión arterial o alteraciones lipídicas ni a un aumento de la frecuencia de complicaciones típicas de la diabetes. El MODY tipo 3, el segundo en orden de frecuencia (superior al 25%), se asocia a defectos en el factor nuclear hepático 1 α *(HNF-1α)* y defectos en este gen se asocian a secreción defectuosa de insulina que resulta en una forma grave de DM de aparición pospuberal, que requiere tratamiento insulínico y se asocia a retinopatía y proteinuria; no se asocia a obesidad, dislipidemia o hipertensión arterial. Otras formas menos frecuentes incluyen el MODY tipo 1, por mutaciones en el gen del factor nuclear hepático 4 α *(HNF-4α), y* que se caracteriza por presentar una diabetes grave con frecuente desarrollo de complicaciones, el MODY 5, por mutaciones en el gen *HNF1β,* que asocia alteraciones quísticas renales y hepáticas. Recientemente se ha identificado una forma de DM con insuficiencia pancreática por mutaciones en el gen *CEL VNTR* (v. tabla 10-3). En conjunto, las siete formas sólo explicarían hasta el 80% de los individuos con fenotipo MODY, lo que sugiere la existencia de otros defectos genéticos no conocidos hasta el momento (MODY X).

Diabetes mellitus asociada a mutaciones en el gen de la insulina

Es una causa rara de DM, con herencia autosómica dominante, probablemente letal en la forma homocigota dado que todos los pacientes identificados son heterocigotos. Las manifestaciones clínicas son leves, ya que conservan un alelo normal del gen insulínico.

Diabetes mellitus asociada a mutaciones en el gen del receptor insulínico

Se han identificado un total de 35 mutaciones de este gen, mayormente en familias con síndromes caracterizados por extrema resistencia a la insulina. En conjunto, las mutaciones en el receptor insulínico sólo suponen un 0,1% del total de los casos de DM.

Otras formas de diabetes mellitus

Diabetes mellitus asociada a alteraciones genéticas mitocondriales

Las mutaciones en el DNA mitocondrial de diabéticos impiden la entrada de leucina en la mitocondria y se asocian con DM leve, sordera y típica herencia materna. También se ha descrito una forma menos frecuente (15% de las diabetes de patogenia mitocondrial), asociada a miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y accidentes isquémicos cerebrales (MELAS).

Diabetes de comienzo neonatal

La diabetes neonatal (DN) es una enfermedad rara con una incidencia de menos de 1:400 000 recién nacidos vivos y que se asocia a retraso de crecimiento intrauterino. Desde el punto de vista clínico comienza antes de los 3 meses de vida y puede ser transitoria (el 50% de ellas recidiva posteriormente) o permanente. Las formas transitorias se asocian a alteraciones en la región 6q24 (isodisomías y duplicaciones) e *imprinting*. La DN no tiene etiología autoinmunitaria y en los últimos

Tabla 10-3 Diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY)

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY 7
Gen	*HNF 4 α*	Glucocinasa	*HNF-1α*	*IPF4*	*HNF-1α*	*NeuroD1*	*CEL VNTR*
Cromosoma	20q	7p	12q	13q	17q	2q32	9q34
Frecuencia	<5%	>40%	>25%	<1%	<1%	<1%	<1%
Inicio de la hiperglucemia	Adolescencia	Nacimiento	Adolescencia	Adulto joven	Adolescencia	Adolescencia	Adulto joven

años se ha visto que, al igual que la diabetes MODY, es una enfermedad genética. Hasta el presente la forma permanente se ha asociado con mutaciones en genes *KCNJ11* y *ABCC8,* que codifican para las subunidades Kir6.2 y SUR1 de los canales pancreáticos de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) y que están implicados en la regulación de la secreción insulínica etc. Desde el punto de vista terapéutico pueden necesitar insulina, aunque los pacientes con alteraciones en los canales K_{ATP} evolucionan de forma satisfactoria con sulfonilureas. Otras formas neonatales se asocian a defectos en el factor 1 del promotor de la insulina (IPF1) asociado a aplasia pancreática, y mutaciones en el gen *FOXP3*.

Diabetes autoinmunitaria latente del adulto

Esta forma de diabetes de base autoinmunitaria se caracteriza por mantener suficiente secreción insulínica para evitar la cetoacidosis durante períodos de tiempo prolongados. Por ello, a pesar de tener una patogenia similar a la de la DM 1, se presenta clínicamente como DM 2.

Diabetes gestacional

Durante el embarazo, y especialmente en el tercer trimestre, aumentan los requerimientos insulínicos. Alrededor de un 2%-4% de mujeres embarazadas puede presentar un cuadro de diabetes que habitualmente desaparece después del parto. La patogenia de esta forma de diabetes reside en el desequilibrio entre el incremento de la resistencia a la insulina en el tercer trimestre del embarazo y una capacidad de secreción insulínica normal o disminuida. A pesar de que en la mayoría de las ocasiones la hiperglucemia se normaliza después del parto, la identificación de esta forma de diabetes es importante por su asociación a morbimortalidad fetal y por identificar entre las mujeres gestantes una población de riesgo a desarrollar diabetes en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. Nature 2010; 464: 1293-1300.

Joost HG. Pathogenesis, Risk assessment and prevention of Type 2 diabetes mellitus. Obesity Facts 2008; 1: 128-137.

McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. N Engl J Med 2010; 363: 2339-2350.

Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome –an allostatic perspective. Biochem Biophys Acta 2010; 1801: 338-349.

Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. Immunity 2010; 32: 468-478.

DIAGNÓSTICO*

El criterio básico para el diagnóstico es la *hiperglucemia*. Antes de definir criterios puede ser útil recordar algunos aspectos técnicos. La *glucemia basal* es la concentración de glucosa en sangre en el período postabsortivo del ayuno nocturno; para su valoración correcta se requiere un ayuno de 8-12 h. Debe conocerse el método practicado y sus límites de normalidad, así como la procedencia de la muestra (venosa o capilar, sangre total, plasma o suero). La omisión de cualquiera de estos datos debería invalidar el resultado, ya que en muchas ocasiones (cuando no hay manifestaciones clínicas) el diagnóstico se basará sólo en el análisis. Por lo común, la sangre se obtiene por punción venosa y debe procurarse que la extracción se haga con la mínima estasis posible. En ayunas, la glucemia en sangre capilar (que equivale a la de la sangre arterial) es idéntica a la de la sangre venosa, pero durante el período posprandial es más elevada, ya que los tejidos retiran glucosa para la nutrición celular. Aunque los laboratorios trabajan siempre con plasma o suero, debe recordarse que la glucemia en sangre total es aproximadamente el 15% más baja que en el plasma y se modifica de forma inversa con el hematocrito. El método de la glucosa-oxidasa es un procedimiento enzimático que determina exclusivamente glucemia verdadera y, salvo que se indique lo contrario, las cifras proporcionadas corresponden a glucemia verdadera (glucosa-oxidasa) en plasma de sangre venosa.

*D. Figuerola Pino, E. Reynals de Blasis

Tabla 10-4 Fármacos con acción hiperglucemiante

Acetazolamida	Estrógenos
Adrenalina	Fenotiazinas
Ácido etacrínico	Furosemida
Ácido nalidíxico	Glucagón
Ácido nicotínico	Glucocorticoides
Antidepresivos tricíclicos	Heparina
Carbonato de litio	Indometazina
Diazóxido	Morfina
Difenilhidantoína	Nitrofurantoína
Diuréticos tiazídicos	Reserpina

Tabla 10-5 Fármacos con acción hipoglucemiante (aparte de las sulfonilureas)

Ácido acetilsalicílico	Guanetidina
Anfetaminas	Haloperidol
Clofibrato	Inhibidores de la MAO
Ciproheptadina	Marihuana
Etanol	Oxitetraciclina
Fenfluramina	Propranolol
MAO: monoaminooxidasa.	

La glucemia también puede determinarse de forma aproximada en una gota de sangre capilar (que se obtiene del pulpejo del dedo o del lóbulo de la oreja por punción con una lanceta), con tiras reactivas impregnadas en glucosa-oxidasa, que se leen mediante reflectómetros domésticos o en aparatos de química seca de mayor precisión.

Muchos fármacos actúan sobre el metabolismo de la glucosa (tablas 10-4 y 10-5) por mecanismos diversos (aumento o disminución de la síntesis y liberación de insulina, interferencia con la insulina o los hipoglucemiantes orales) y a menudo desconocidos. Cuando la determinación de la glucemia se lleva a cabo con fines diagnósticos, estos fármacos deben suprimirse siempre que sea posible.

La *curva de glucemia* o *prueba de tolerancia a la glucosa oral* (PTGO) consiste en la administración de una dosis oral de glucosa y la práctica de extracciones secuenciales de sangre para determinar la glucemia. Es sólo una prueba para el diagnóstico y, por tanto, nunca debe realizarse si ya está establecido. Tiene sentido sólo en pacientes que tienen una glucemia normal pero existe sospecha de diabetes, o bien en individuos que presentan una hiperglucemia basal aunque inferior al límite diagnóstico. La estandarización de esta prueba es fundamental para su utilización en clínica. Los criterios de la OMS son los siguientes: a) administración de 75 g de glucosa (en niños 1,75 g/kg) disuelta en 375 mL de agua e ingerida en 5-10 min; b) extracciones de sangre a los 0 y 120 min y opcionalmente a los 60 y 90 min; c) ayunas desde 12 h antes de la prueba, permanecer en reposo y abstenerse de fumar; d) dieta libre los 3 días previos a la prueba, con especial cuidado para no limitar los glúcidos a menos de 200 g/día, y e) el paciente no debe padecer una enfermedad intercurrente, estar convaleciente de algún proceso ni recibir medicación que pueda alterar la tolerancia hidrocarbonada.

El diagnóstico de DM se establece mediante alguna de las opciones (tabla 10-6) que se exponen a continuación: a) síntomas típicos: poliuria, polidipsia y pérdida de peso sin motivo aparente y una glucemia casual (en cualquier momento del día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última ingesta) igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L); b) glucemia en ayunas de 8 o más horas igual o superior a 126 mg/dL (7 mmol/L), y c) glucemia igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 h de la sobrecarga de glucosa durante una PTGO. Los valores de glucemia se refieren a plasma venoso. En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, el diagnóstico debe confirmarse con una repetición de la prueba otro día. En las personas asintomáticas es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las descritas en los puntos b) y c). Para estudios epidemiológicos el criterio debe ser una glucemia plasmática en ayunas igual o superior a 126 mg/dL (7 mmol/L). Esta recomendación se establece en aras de la estandarización y además para

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 10-6 Criterios diagnósticos de diabetes

1.- Glucemia puntual igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) con clínica típica (debe confirmarse)
2.- Glucemia en ayunas:
  Igual o superior a 126 mg/dL (7 mmol/L): diagnóstico provisional (debe confirmarse)
  Entre 100 mg/dL (5,6 mmol/L) y menos de 126 mg/dL (7 mmol/L): GAA
  Inferior a 100 mg/dL (5,6 mmol/L): normal
3.- Glucemia a los 120 min de la PTGO:
  200 mg/dL (11,1 mmol/L) o superior: diagnóstico provisional (debe confirmarse)
  Entre 140 mg/dL (7,8 mmol/L) y menos de 200 mg/dL (11,1 mmol/L): TAG
  Inferior a 140 mg/dL (7,8 mmol/L): PTGO normal
4.- HbA_{1c} igual o superior a 6,5% (debe confirmarse)

GAA: glucosa anormal en ayunas; PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral; TAG: tolerancia anormal a la glucosa.

facilitar el trabajo de campo, particularmente cuando la PTGO es difícil de realizar. El uso de la glucemia basal como criterio único puede conducir a estimaciones de prevalencia levemente más bajas que las que se obtendrían por combinación de la glucemia plasmática de ayuno y la PTGO. Se reconoce también un grupo intermedio de sujetos cuyos valores de glucosa basal no alcanzan los criterios para el diagnóstico de diabetes, pero son demasiado elevados para considerarse normales. Este grupo, denominado *glucemia de ayuno alterada* (GAA), se define por glucemias plasmáticas de ayuno superior o igual a 100 mg/dL (5,6 mmol/L), pero inferior a 126 mg/dL (7 mmol/L). El comité acepta el concepto previo de *tolerancia alterada a la glucosa* (TAG), glucemia a las 2 h de la PTGO superior o igual a 140 mg/dL (7,8 mmol/L), pero inferior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

En 2009, el Comité Internacional de Expertos recomendó una cuarta forma de realizar el diagnóstico de DM, una HbA_{1c} superior o igual al 6,5% determinada en un laboratorio que utilice un método certificado y estandarizado por *National Glycohemoglobin Stardardization Program,* comparable con el método de referencia de DCCT. En ausencia de hiperglucemia inequívoca debe ser confirmada con otra determinación. Un valor entre el 5,7% y el 6,4% identifica a personas con alto riesgo de DM en el futuro y en ellas podría aplicarse el término prediabetes. Estas personas deben ser informadas y aconsejadas sobre estrategias preventivas efectivas. Se debe tener en cuenta que las concentraciones de HbA_{1c} varían en personas con ciertas formas de anemia, hemoglobinopatías y recambio mayor que lo habitual de glóbulos rojos (p. ej., después de hemorragias o transfusiones). El valor diagnóstico de la HbA_{1c} no está universalmente aceptado.

Los criterios diagnósticos de la DM gestacional siguen sometidos a cierta controversia. La recomendación de la ADA es practicar una PTGO con 75 g de glucosa entre las semanas 24-28 de gestación, después de un ayuno de al menos 8 h. El diagnóstico se establece si alguno de los siguientes valores de glucemia plasmática alcanza o supera estas cifras: ayuno 92 mg/dL (5,1 mmol/L), 60 min 180 mg/dL (10,0 mmol/L), 120 min 153 mg/dL (8,5 mmol/L). Otras organizaciones competentes proponen para el diagnóstico dos valores de glucemia plasmática en ayunas igual o superior a 100 mg/dL (5,6 mmol/L) y/o a las 2 h de la PTGO un valor igual o superior a 140 mg/dL (7,8 mmol/l).

El riesgo de DM gestacional debe evaluarse en la primera visita. Las pacientes en riesgo deben someterse a evaluaciones de laboratorio lo antes posible; si son normales, deben repetirse entre las semanas 24 y 28 de embarazo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

International Association of Diabetes and Pregnancy StudyGroup recommendation on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010; 33: 676-683.

International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1327-1334.

CUADRO CLÍNICO*

La DM es con frecuencia asintomática y se diagnostica en un análisis sistemático. En algunas ocasiones aparece en forma de cetoacidosis grave de inicio relativamente súbito, mientras que otras veces la sospecha diagnóstica viene dada por una nicturia aislada, una balanitis o una vulvovaginitis rebeldes, trastornos visuales de acomodación, etc. Las formas de presentación tradicionalmente se clasifican en metabólica, no metabólica y asintomática.

PRESENTACIÓN METABÓLICA

Es la forma clásica de presentación de la DM 1, aunque no es infrecuente en algunas DM 2 con componente insulinopénico. El comienzo es brusco, con un período de pocas semanas o, como máximo, algunos meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. La presentación puede llegar a ser muy aguda, sobre todo en niños que se diagnostican en cetoacidosis en el 25% de los casos. La poliuria es franca (3-5 L/día) y llama más la atención por la noche, de modo que la reaparición de una enuresis en niños debe obligar a pensar en la diabetes. La polidipsia es también evidente, aunque puede llamar menos la atención que la poliuria. A menudo, el cuadro empeora porque la sed provoca la ingestión de grandes cantidades de bebidas azucaradas que aumentan la hiperglucemia. La polifagia suele estar menos presente, pero destaca el hecho de que el paciente adelgaza a pesar de un apetito muchas veces aumentado. La astenia es también constante y los niños pierden las ganas de jugar y permanecen mucho más quietos que de costumbre. Cuando se reconoce por primera vez, el paciente suele dar la impresión de enfermedad importante, y la riqueza de síntomas debería ser suficiente para orientar el diagnóstico, pero lamentablemente aún se obtienen con frecuencia interpretaciones peregrinas («hace tanto calor», «debe ser un virus») o se manda el paciente al urólogo. Si el déficit de insulina es grave, la formación de cuerpos cetónicos excede su capacidad de utilización metabólica y aparecen náuseas, vómitos, taquibatipnea, alteraciones de la conciencia, deshidratación y coma.

PRESENTACIÓN NO METABÓLICA

Los síntomas metabólicos pueden ser mínimos o estar ausentes cuando la hiperglucemia es más moderada, en cuyo caso el diagnóstico se sospecha por fenómenos asociados como infecciones o complicaciones de la enfermedad. El lapso de tiempo transcurrido entre los primeros síntomas compatibles y el diagnóstico es de meses e incluso años. La poliuria y la polidipsia no suelen valorarse de forma adecuada en la entrevista con el paciente, ya que este a menudo manifiesta tenerlas «de toda la vida», al igual que un excelente apetito. No suele haber astenia o es muy discreta, y el peso no sufre variaciones significativas en los últimos meses. En otros casos, la enfermedad la diagnostica el oftalmólogo por la observación de lesiones sugestivas de retinopatía diabética, mientras que otras es el dermatólogo que la sospecha frente a lesiones características como necrobiosis lipoidea o dermopatía diabética. A veces, el motivo de consulta es una balanitis o un prurito vulvar por hongos.

Por último, no es excepcional que el motivo de consulta sea una claudicación intermitente o una disfunción eréctil. La cicatrización de las heridas está alterada con menor frecuencia de la que usualmente se cita. Las infecciones son más frecuentes entre los diabéticos que en el resto de la población, y la diabetes *per se* empeora el pronóstico de aquellas. Las infecciones son especialmente frecuentes en las vías genitourinarias y siempre deben tratarse de forma enérgica. Las infecciones respiratorias son también comunes. Mención especial merece la tuberculosis, cuya primoinfección o reactivación debe vigilarse en los diabéticos. La mayor sensibilidad de estos a las infecciones se explica por la frecuencia de lesiones vasculares tróficas en los tejidos y por la inhibición de la fagocitosis leucocitaria que produce la hiperglucemia. Las caries y las infecciones periodontales son más frecuentes entre la población diabética por la presencia de elevadas concentraciones de azúcar en la saliva o a frecuentes lesiones tróficas en las encías.

*D. Figuerola Pino, E. Reynals de Blasis

Tabla 10-7 Criterios para el cribado de diabetes en individuos asintomáticos

1.- Sobrepeso (>25 kg/m^2) que tengan riesgos adicionales como:
- Inactividad física
- Familiares diabéticos de primer grado
- Pertenecientes a etnias de alto riesgo
- Mujeres que han tenido un recién nacido de más de 4 kg
- Mujeres previamente diagnosticadas de DG
- Mujeres con SOP
- Hipertensión arterial
- HDL colesterol < 35 mg/dL (0,91 mmol/L) y/o triglicéridos > 250 mg/dL (2,82 mmol/L)
- HbA_{1c} >5,7% o TAG o GAA en análisis previos
- Situaciones asociadas a IR como obesidad grave o acantosis *nigricans*
- Historia de ECV

2.- En ausencia de cualquiera de estos criterios, el cribado debe hacerse a partir de 45 años

3.- Si los resultados son normales, el cribado debe repetirse a intervalos de tres años como máximo

DG: diabetes gestacional; ECV: enfermedad cardiovascular; GAA: glucosa en ayunas anómala; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IR: insulinorresistencia; SOP: síndrome de ovario poliquístico; TAG: tolerancia anormal a la glucosa.

PRESENTACIÓN ASINTOMÁTICA

En España constituye la forma más frecuente de diagnóstico de DM 2 debido a la gran profusión de análisis clínicos en exámenes médicos laborales, revisiones para pólizas de seguros, chequeos, etc. Esta práctica permite un diagnóstico precoz, que es fundamental para modificar la historia natural de la enfermedad y permitir una prevención secundaria eficaz. Los programas de detección de diabetes se deben implantar especialmente en poblaciones de riesgo, ya que todavía cerca de la mitad de los casos siguen sin estar diagnosticados. La ADA recomienda el cribado sistemático de diabetes en todos los individuos de más de 45 años o bien con IMC superior a 25 kg/m^2 y uno o más factores de riesgo (tabla 10-7). El intervalo aconsejado entre las determinaciones de glucemia es de tres años como máximo.

COMPLICACIONES AGUDAS

Hasta la utilización terapéutica de la insulina a principios de 1920, la principal causa de mortalidad de la diabetes residía en la alteración metabólica, de manera que la cetoacidosis y el síndrome hiperglucémico hiperosmolar eran la primera causa de muerte por diabetes (40% de los casos), seguida por las infecciones y por las enfermedades cardiovasculares. La insulina y la utilización correcta de sueros y antibióticos han cambiado estos porcentajes, de modo que ahora la enfermedad vascular es la primera causa de muerte (70%); las infecciones representan menos del 5% y las complicaciones agudas ocupan, en el entorno occidental, un lugar residual aunque nada despreciable como se verá más adelante. Se revisan a continuación las crisis hiperglucémicas en personas adultas.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Concepto

La cetoacidosis diabética (CAD) es un fracaso de la educación sanitaria, ya que casi siempre es evitable con una buena instrucción previa. Sin duda la mejor prevención es la educación de los pacientes por medio de una comunicación efectiva con los profesionales. La CAD causó 136 500 hospitalizaciones en EE. UU. en 2006, el 56% en pacientes entre 18 y 44 años y el 24% entre 41 y 65 años. La incidencia anual varía entre 4,6-12,5 episodios/1000 pacientes/año y representa entre el 2% y el 9% de los ingresos hospitalarios en personas diabéticas. En más del 20% de los casos, especialmente en niños, la CAD constituye el inicio de la enfermedad. Es la principal causa de muerte entre los diabéticos de menos de 24 años. La tasa de mortalidad bajó del 100% antes de 1922 al 29% en 1932, al 15% en los años cincuenta y sesenta y actualmente se estima entre un 3% y un 9% según las series. Si bien es característica de los pacientes con DM 1, puede presentarse en pacientes con DM 2, especialmente en algunos grupos étnicos. De hecho la tercera parte de los casos de CAD se producen en personas con DM 2.

Etiología

La CAD sólo ocurre cuando las concentraciones de insulina son muy bajas, sea porque no se ha administrado en los días inmediatamente anteriores o bien porque sus necesidades hayan aumentado de forma importante. Los factores etiológicos más comunes son el uso inadecuado de la insulina, el inicio de la enfermedad (especialmente en niños) y las infecciones. Otras etiologías más raras son los accidentes cardiovasculares, la pancreatitis, traumatismos graves y la administración de algunos fármacos como glucocorticoides, tiazidas, simpaticomiméticos, pentamidina, diazóxido o carbonato de litio. El abandono de la insulina o su sustitución inoportuna por hipoglucemiantes orales, los errores en el control de la enfermedad, las infecciones leves, el inicio de la diabetes y la administración de fármacos hiperglucemiantes constituyen las CAD evitables, que representan alrededor del 95% de las que se observan habitualmente en la clínica. En los últimos años el perfil del paciente cetoacidótico se ha modificado progresivamente: no sólo su frecuencia es inferior, sino que su gravedad media es también menos extrema y el abandono de insulina, menos frecuente. Estos cambios traducen un indiscutible progreso en el nivel educativo de los pacientes y en la calidad médica de la asistencia primaria. No obstante, existen casos de CAD de repetición, que corresponden básicamente a dos tipos de pacientes: mujeres jóvenes con graves problemas psicológicos y sociales, desórdenes alimentarios, temor al aumento de peso, temor a la hipoglucemia, rebelión frente a la autoridad y pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas graves y mala supervisión institucional o familiar. Las CAD entre usuarios de bombas de insulina —relativamente frecuentes al principio de su utilización— han disminuido claramente en los últimos años.

Fisiopatología

El defecto subyacente esencial es el déficit de insulina que origina, con la contribución de hormonas contrainsulares como glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento, alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y graso principalmente. La insulinopenia es responsable del aumento de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, además de la disminución de la captación celular de glucosa, todo lo cual conduce a hiperglucemia. La hiperglucemia se asocia con un estado de inflamación intensa caracterizada por elevación de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-β, PCR), especies reactivas del oxígeno, peroxidación lipídica, PAI 1 y ácidos grasos libres (todos estos parámetros retornan casi a la normalidad con la insulinoterapia y la hidratación en 24 h). La hiperglucemia causa glucosuria y, como consecuencia, diuresis osmótica y pérdida de agua y electrólitos, sobre todo Na, K, Mg, Cl y PO_4. En el tejido adiposo se produce un incremento en la lipólisis con liberación descontrolada de glicerol y ácidos grasos. El glicerol se utiliza para la gluconeogénesis, de modo que contribuye al mantenimiento de la hiperglucemia, mientras que los ácidos grasos libres se convierten en acil-CoA por β-oxidación en las mitocondrias. La gran cantidad de acil-CoA que se produce excede con mucho la capacidad oxidativa del ciclo de Krebs y, en consecuencia, el exceso pasa a formar cuerpos cetónicos, los cuales se acumulan en el plasma y se excretan por orina. El exceso de H^+ en plasma se capta inmediatamente por el anión bicarbonato (HCO_3^-) para formar ácido carbónico, el cual se descompone fácilmente en CO_2 y H_2O, que se eliminan por la respiración. Cuando aumenta la frecuencia respiratoria se produce mayor pérdida de CO_2, de modo que la reacción global se desplaza hacia la izquierda, y se elimina todavía mayor cantidad de aniones; el riñón también contribuye a neutralizar H^+. En esta situación de cetosis, cualquier factor que agrave el déficit de insulina o incremente sus demandas producirá el fracaso de los mecanismos descritos y, en consecuencia, descensos del pH y acidosis. La situación se complicará cuando la diuresis osmótica no pueda compensarse por la ingesta oral (p. ej., porque se produzcan vómitos a causa de la acidosis), en cuyo caso aparecerá deshidratación de curso progresivo, reducción del volumen plasmático, caída de la presión arterial y posibilidad de *shock*, si no se detiene el proceso.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Diagnóstico

Anamnesis y exploración física

El inicio de la CAD suele ser breve, de 24 h o incluso menos y es constante el aumento de la sed y la diuresis, y la anorexia que traduce el paso de la hiperglucemia simple a la cetosis. Esta fase de latencia puede ser notablemente corta en niños y adolescentes y también en usuarios de bomba de insulina, pero siempre dura varias horas como mínimo. Si no se detiene la evolución, el paciente pasa a la situación de CAD. En general está consciente o ligeramente estuporoso, por lo que es inapropiada la calificación de coma diabético. Tan sólo el 10%-16% de los pacientes (según las series) están inconscientes y son los de mayor edad, los que llevan más tiempo de evolución y los más hiperglucémicos. El grado de coma no guarda relación con la acidosis, y no es excepcional atender enfermos jóvenes con cifras de pH muy bajas (en torno a 6,7-6,8) que están plenamente conscientes. Cuando se observan graves alteraciones de conciencia en pacientes que no cumplen las condiciones de edad avanzada o hiperosmolalidad es prudente investigar otras causas del coma, como ingesta de tóxicos o accidente vascular cerebral.

El paciente con cetoacidosis tiene el aspecto de gravedad. Dos signos clínicos llaman la atención: la respiración de Kussmaul y la deshidratación. La respiración de Kussmaul es una taquibatipnea típica que se presenta cuando el pH es inferior a 7,20-7,10, de modo que constituye el signo clínico de que el paciente ha pasado de la situación de cetosis a la de CAD. Se acompaña del clásico aliento con olor a manzanas y, cuando es muy acusada, puede provocar agotamiento al paciente. Si la acidosis es leve puede ser difícil apreciar la respiración de Kussmaul, y cuando el pH es muy bajo (6,9 o menos) puede desaparecer por afección del centro bulbar, lo que representa un signo de peor pronóstico. En individuos jóvenes y con un aparato respiratorio normal, la hiperventilación es a menudo muy acusada y puede compensar la acidosis durante muchas horas, de modo que si la deshidratación no se valora adecuadamente o se trata de una DM de inicio fulminante, se pueden producir errores diagnósticos en urgencias, al confundirse con causas respiratorias o cardíacas de la disnea. Es importante estimar el grado de deshidratación por los signos extracelulares (hipotensión, taquicardia, signo del pliegue) e intracelulares (sed, hipotonía ocular, sequedad de mucosas). La disminución de la turgencia tisular indica una deshidratación del 5%, la variación ortostática del pulso alrededor del 10% y la del pulso y PA del 15% al 20%. La hipotensión en decúbito supino indica un descenso del líquido extracelular del 20% o más.

Los vómitos son frecuentes y, cuando faltan, el paciente suele referir distensión epigástrica. Los vómitos agravan la deshidratación y la pérdida de electrólitos, especialmente de potasio y de cloro. El dolor abdominal es una característica muy frecuente y se debe a la propia acidosis metabólica. En individuos no diagnosticados previamente de diabetes, este dolor abdominal (que se acompaña de leucocitosis) ha llevado a algún enfermo al quirófano con la sospecha diagnóstica de abdomen agudo. En contraposición, el diagnóstico de abdomen agudo metabólico sólo se puede admitir cuando no existe otra causa razonable de dolor abdominal, el pH es bajo y los síntomas mejoran con la corrección de la acidosis. Si en el curso del tratamiento la corrección metabólica no se acompaña de desaparición del dolor y de la resistencia abdominal, deben plantearse de inmediato otras posibilidades diagnósticas (p. ej., trombosis mesentérica, dado que se encuentran aumentados los mecanismos procoagulantes y, por tanto, las complicaciones tromboembólicas no son raras). Debe recordarse también la posibilidad de que una CAD se acompañe de pancreatitis aguda, generalmente química, es decir, secundaria a la grave hipertrigliceridemia que acompaña a la CAD. La hipotermia es un signo de mal pronóstico y es consecuencia de la pérdida de calor por la vasodilatación periférica cutánea inducida por la acidosis. Puede enmascarar procesos infecciosos y causar hipotensión, bradicardia y alteraciones del ritmo cardíaco. La apirexia no garantiza la ausencia de un proceso infeccioso, pero una temperatura superior a 37,5 °C es un dato que sugiere esta etiología. Las infecciones se facilitan por las alteraciones funcionales de los granulocitos neutrófilos secundarias a la descompensación diabética.

Diagnóstico de laboratorio

El laboratorio constituye el monitor del tratamiento y es fundamental disponer regularmente (cada 1-3 h según la gravedad) de datos como glucemia, pH, bicarbonato plasmático, potasio, sodio, etc. Se puede establecer sin necesidad de otros elementos que los que proporciona una adecuada exploración y una tira reactiva para determinar glucosa y acetona en orina. Un individuo deshidratado, con respiración profunda y rápida, que presenta glucosuria y cetonuria máximas en orina y cuerpos cetónicos en plasma, padece con seguridad una CAD. El diagnóstico diferencial no debería realmente plantearse con las otras situaciones diabetológicas agudas (síndrome hiperglucémico hiperosmolar [SHH], acidosis láctica, coma hipoglucémico) por sus evidentes diferencias clínicas y analíticas, si bien en ocasiones se imbrican entre sí el SHH, la acidosis láctica y la CAD, ya que en esta última existe siempre cierto grado de lactacidemia y a menudo la osmolalidad es moderadamente alta. De forma excepcional pueden plantearse ciertas dificultades con la cetoacidosis alcohólica, cuadro clínico que se observa en pacientes alcohólicos desnutridos. En raras ocasiones, y con una constelación parecida a la CAD, los pacientes con DM 1 pueden presentar una situación clínica aguda caracterizada por vómitos importantes, deshidratación moderada o nula, hiperglucemia discreta y alcalosis metabólica con cetonuria intensamente positiva. Esta situación, que también puede ser consecuencia de la ingesta de gran cantidad de álcalis, se denomina *cetoalcalosis diabética*. La independencia nosológica de la cetoalcalosis diabética no se acepta universalmente y puede admitirse que es una acidosis diabética «sobrecompensada» por los vómitos o la ingesta de álcalis. En la tabla 10-8 se resumen las características diferenciales de la cetosis y diversas acidosis metabólicas.

La glucemia suele oscilar entre 300 y 800 mg/dL (16,6 y 44,4 mmol/L) en la mayoría de los casos, si bien en niños es posible que la hiperglucemia sea relativamente discreta. Cifras de glucemia superiores a 1000 mg/dL (55,5 mmol/L) son excepcionales. Los cuerpos cetónicos en plasma están muy elevados y su medición es muy simple mediante tira reactiva, y mucho más útil que en orina. A pesar de que las pérdidas de sodio y cloro son importantes, las concentraciones en plasma de estos iones suelen ser normales debido a la pérdida concomitante de agua. La natremia puede estar falsamente descendida en caso de hiperlipemia importante y por la hiperglucemia (por cada 3 mmol/L [54 mg/dL] que aumenta la glucemia, el sodio plasmático disminuye 1 mmol/L [1 mEq/L]). Los lípidos plasmáticos, especialmente los triglicéridos, están muy aumentados en la CAD, como consecuencia de la lipólisis inducida por el déficit de insulina, y no es infrecuente observar un plasma lechoso.

Tabla 10-8 Diagnóstico diferencial de la cetosis y diversas acidosis metabólicas

	CETOSIS DE AYUNO	CETOACIDOSIS DIABÉTICA	CETOACIDOSIS ALCOHÓLICA	ACIDOSIS LÁCTICA	ACIDOSIS URÉMICA	INGESTIÓN DE ETILENGLICOL
Glucemia	N	↑↑/↑↑↑	N	N	N	N
pH	N	↓↓/↓↓↓	↓	↓/↓↓↓	↓	↓
Hiato aniónico	N	↑	↑	↑	↑	↑
Cuerpos cetónicos en suero	↑	↑↑↑	N/↑	N/↑	N	N
Osmolalidad sérica	N	↑	N	N	↑	↑/↑↑↑

N: normal.

El pH y la concentración de bicarbonato en plasma se encuentran netamente disminuidos. Se admite en general como criterio diagnóstico de CAD un pH inferior a 7,30 con una cifra de bicarbonato en plasma inferior a 15 mEq/L (15 mmol/L). Si el pH es inferior a 7 y el bicarbonato menor de 10 mEq/L (10 mmol/L), la cetoacidosis es grave. La importancia de la acidosis guarda relación con el tiempo transcurrido entre los primeros síntomas y la asistencia médica. Cuando este tiempo es corto, la cifra de pH puede estar moderadamente descendida aunque el consumo de bicarbonato sea importante (CAD parcialmente compensada), pero cuando dicho período es prolongado, se consumen todos los bicarbonatos disponibles en el plasma, por lo que el pH desciende de forma rápida y grave (CAD descompensada). El potasio total del organismo está muy disminuido como consecuencia de las pérdidas renales y las ocasionadas por los vómitos, aunque su concentración plasmática puede ser normal o moderadamente alta. Esta situación (disminución del potasio intracelular con normopotasemia) se produce por la acidosis, que favorece su salida de la célula, aspecto que se deberá tener especialmente en cuenta en el tratamiento. Las concentraciones plasmáticas de urea suelen estar discretamente elevadas, debido al catabolismo proteico inducido por la insulinopenia y a la hemoconcentración. Cuando esta elevación es importante, debe pensarse en la posibilidad de una insuficiencia renal previa por otras causas, sobre todo si esta hiperazoemia se acompaña de proteinuria franca. Es muy frecuente el hallazgo de leucocitosis, con desviación a la izquierda en el hemograma, tanto en presencia de un proceso infeccioso como en su ausencia, por lo que este dato analítico no es de utilidad en la investigación etiológica del proceso. La cifra global de fosfatos está disminuida como consecuencia de sus pérdidas renales. La reducción de fosfato, junto con el efecto inhibidor que tiene la acidosis sobre la glucólisis, determina una disminución del contenido intraeritrocitario de la enzima 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), cuyo déficit, junto con la posible hipotermia y la hemoglobina glucosilada elevada, es responsable del aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, es decir, de una menor oxigenación tisular. Este efecto está compensado por la propia acidosis, que desplaza la curva en sentido contrario, de modo que el efecto resultante es un aporte normal de oxígeno a los tejidos. Durante el tratamiento, la corrección del pH suele ser rápida, mientras que las concentraciones bajas de 2,3-DPG tardan varios días en normalizarse, lo que alterará de nuevo la oxigenación tisular.

En el diagnóstico diferencial de la CAD deben mencionarse la cetoacidosis no diabética (ayuno, alcohol), la acidosis láctica, ingesta de salicilatos, metanol, etilenglicol o paraldehído, así como insuficiencia renal y el consumo activo de cocaína.

Tratamiento

Debe basarse en la corrección del desequilibrio hidrolectrolítico, normalización de la glucemia, restauración del equilibrio acido-básico, tratamiento de la causa precipitante y desarrollo de una estrategia educativa eficaz para prevenir la recidiva.

Hidratación parenteral

El paciente cetoacidótico tiene una depleción intensa de agua y electrólitos, cuya reposición es crucial y debe monitorizarse adecuadamente. La solución inicial debe ser la salina normal (0,9 g/dL de NaCl), a velocidad variable según las condiciones hemodinámicas del enfermo. Se recomiendan 15 a 20 mL/kg de peso y hora en la primera hora, entre 2000 y 3250 mL en las primeras 4 h (máximo un frasco de 500 mL cada 30 min, durante las primeras dos horas y media y cada 60 min durante la siguiente hora y media). La reposición posterior depende del estado de hidratación, del nivel de electrólitos plasmáticos y del funcionalismo renal. Se puede considerar la posibilidad de soluciones de NaCl a 0,45 g/dL cuando el Na plasmático corregido es normal o alto. Se recomienda el uso paralelo de solución glucosada al 5% cuando la glucemia es inferior a 250 mg/dL (13,9 mmol/L).

La cantidad total de líquidos que se deben perfundir en las primeras 24 h es de unos 5500-8000 mL, aunque el cálculo del balance de agua permitirá ajustar su aporte en forma individual. La administración de glucosa es importante porque contribuye a reducir la cetosis. Se deben utilizar no menos de 100 g en las primeras 24 h, con un buen ajuste de la dosis de insulina (se estima que por cada 2 g/h de glucosa se requiere 1 U/h de insulina para su metabolización).

Insulina

Se utilizan insulinas rápidas por vía i.v. La dosis inicial es de 6-10 U/h en perfusión continua (0,1-0,15 U/kg de peso y hora), diluyendo la insulina en una solución salina al 0,9% en una proporción aproximada de 1 U/mL, a la que se puede añadir una pequeña cantidad de seroalbúmina o un expansor plasmático sintético para prevenir la adherencia de la insulina a las paredes del sistema de perfusión.

Una vez preparada la solución (p. ej., 100 U en 100 mL) se inyecta en una vena a través de una bomba de perfusión o mediante microgotero si no se dispone de ella. En general, son suficientes 8-12 h para que la glucemia descienda por debajo de 250 mg/dL (13,9 mmol/L), lo que permitirá disminuir la velocidad de la perfusión o incluso administrar la insulina por vía i.m. o s.c., aunque si se decide este cambio, la perfusión i.v. debe mantenerse durante 1 h más. Dado que la corrección de la acidosis suele necesitar más tiempo, es preferible mantener la perfusión i.v. de insulina hasta normalizar el β-hidroxibutirato. La dosis perfundida debe modificarse de acuerdo con la evolución de los parámetros bioquímicos; se considera óptimo un descenso de la glucemia del orden de 50-70 mg/h, con mantenimiento de valores de 150-200 mg/dL (8,33-11,1 mmol/L) los primeros días.

Una velocidad de 6 U/h de insulina determina concentraciones plasmáticas de insulina de unas 120 mU/mL (86 pmol/L), las cuales son suficientes para conseguir los efectos metabólicos deseados (bloqueo de la cetogénesis, restauración de la captación celular de glucosa, bloqueo de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis). La eficacia de la insulina depende de la hidratación del enfermo, de modo que es mucho más importante tener una buena vía para perfundir sueros a una velocidad adecuada que empezar a administrar insulina. Si 3 h después de iniciar la perfusión con insulina la glucemia no ha disminuido de forma significativa, debe aumentarse la dosis, tras asegurarse de que la hidratación y la conexión del sistema a la vena del paciente son correctas.

Potasio

Antes de iniciar el tratamiento, sólo el 5% de los casos tienen concentraciones plasmáticas bajas de este ion; en general se observan valores normales o ligeramente aumentados, aunque estas cifras no traducen la situación global del potasio en el organismo, que está muy disminuido.

La hidratación y la administración de insulina permitirán la recuperación de la bomba intracelular de K y en consecuencia las células retirarán del plasma cantidades importantes de este ion, de manera que si no se inicia una reposición enérgica, se producirá una intensa disminución a las 3-4 h de comenzar el tratamiento. Si la diuresis del paciente es superior a 1 mL/min y la presión arterial es estable, se debe proceder a la administración temprana de K a razón de unos 10 mEq en cada litro de infusión si sus valores iniciales son de 5-5,5 mEq/L (5-5,5 mmol/L), 20 mEq/L si son de 4-5 mEq/L (4-5 mmol/L), 30 mEq/L si son de 3-4 mEq/L (3-4 mmol/L). Sólo cuando la potasemia inicial es de 5,5 mEq/L (5,5 mmol/L) o más, o el paciente está oligúrico, puede retrasarse la administración de potasio.

Si el paciente tiene una hipopotasemia significativa es aconsejable comenzar la hidratación y la reposición de potasio y retardar la administración de insulina hasta que la potasemia sea superior a 3,3 mEq/L (3,3 mmol/L). La cantidad total que se ha de reponer en las primeras 24 h es, por lo común, de unos 200-300 mEq y se recomienda seguir después con el aporte oral durante 1 semana. El potasio se administra en forma de KCl (algunos autores recomiendan 2/3 en esta forma y 1/3 en forma de PO_4K), el cual debe siempre diluirse en suero, sin sobrepasar nunca la concentración de 60 mEq/L. Es deseable la monitorización mediante ECG para controlar la concentración intracelular.

Bicarbonato

La producción de cuerpos cetónicos se bloquea con rapidez cuando se inicia la perfusión de insulina, y dado que los ácidos β-hidroxibutírico y acetoacético son aniones metabolizables, el organismo tiende espontáneamente a la corrección de la acidosis, aun en ausencia de administración de álcalis. A este motivo fundamental para no usar bicarbonato se añaden sus riesgos: caída inicial del pH en el LCR, alcalosis de rebote, hipopotasemia y empeoramiento de la curva de disociación de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la oxihemoglobina. No obstante, también la acidosis *per se* entraña problemas como inotropismo cardíaco negativo, depresión del SNC, vasodilatación periférica e hipotensión. En la práctica se recomienda el uso terapéutico de soluciones alcalinas sólo en los casos de acidosis grave, es decir, cuando el pH es inferior a 6,9-7, si se acompaña de *shock,* infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca grave o frente a otras situaciones (hiperpotasemia grave o depresión del centro respiratorio). En estos casos se administra 100 mmol de bicarbonato de sodio en 400 mL de solución fisiológica con 20 mEq de KCl a un ritmo de 200 mL/h durante 2 h. Se retira si supera el valor de 7,0. La persistencia de la acidosis debe hacer sospechar una sepsis, una hipofosfatemia grave o simplemente dosis insuficientes de insulina.

Fosfato

Su depleción en la CAD es evidente y además el tratamiento con insulina provoca su captación celular y agrava la hipofosfatemia. No obstante, no existe evidencia de que la reposición sistemática de fosfato sea beneficiosa. Su uso en general se reserva para la hipofostatemia grave (inferior a 1 mg/dL [0,48 mmol/L]) siempre que la calcemia sea normal. La reposición oral de fosfato es preferible a la intravenosa y se inicia inmediatamente que el paciente puede ingerir.

Medidas generales

Los pacientes afectos de CAD deben tratarse en unidades especiales que permitan una vigilancia continua y dispongan de un laboratorio de urgencia. La colocación sistemática de un catéter para la medición de la PVC no suele ser necesaria, aunque se recomienda en pacientes con edad avanzada, cardiopatía o signos de fracaso cardíaco. Si el paciente está en *shock* hipovolémico, deben administrarse plasma o expansores del mismo. La sonda vesical debe evitarse, aunque su utilización es obligada en pacientes que no orinan de manera espontánea o que requieren un control riguroso del balance de líquidos. La oxigenoterapia no suele ser necesaria. Una aspiración suave por sonda nasogástrica es obligada si existe depresión de la conciencia (riesgo de aspiración de vómitos) y aconsejable en pacientes que tienen una importante dilatación gástrica o que aún vomitan. Durante las primeras horas del tratamiento se debe determinar aproximadamente cada 1-2 h la glucemia, el ionograma en plasma y en orina, la urea, el hematocrito, el pH y el equilibrio acidobásico (suficiente en sangre venosa en general). En el momento del ingreso se deben practicar hemograma, sedimento de orina y los cultivos que sean necesarios, radiografía de tórax y otros estudios que se consideren oportunos.

El tratamiento al pie de la cama de los pacientes cetoacidóticos es muy gratificante para los profesionales de la salud. Normalmente, al cabo de 12-24 h se suele haber corregido la acidosis y la hiperglucemia, con franca mejoría de los signos de deshidratación. Si el paciente no presenta molestias gastrointestinales y su pH se aproxima a la normalidad, se inicia la administración oral de agua, seguida horas después de zumos de fruta, leche, sémola y caldos antes de pasar a la alimentación normal. En general, los sueros se retiran al cabo de 48-72 h, y a las 24-48 h el paciente puede ser trasladado al área de hospitalización normal. No se debe olvidar la reposición oral de potasio y fosfato al menos durante 1 semana.

El episodio agudo de CAD se considera resuelto cuando la glucemia es inferior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) y se cumplen dos de los siguientes criterios: bicarbonato superior a 15 mEq/l, pH venoso superior a 7,3 y *anion GAP* inferior o igual a 12.

Complicaciones

La hipoglucemia, la hipopotasemia grave y la aspiración de vómitos deben considerarse errores terapéuticos. El *edema cerebral* es una complicación grave y poco frecuente (0,8% a 1%), casi específica de niños y adolescentes, con una elevada mortalidad (20% a 40%) y es consecuencia de una acusada diferencia de osmolalidad entre el tejido cerebral y el plasma. La hipótesis más ampliamente aceptada es que durante la CAD el cerebro aumenta su osmolalidad gracias a la producción de solutos («osmoles idiogénicos») que lo protegen de la deshidratación. La brusca disminución de la osmolalidad plasmática durante el tratamiento origina una entrada importante de agua en el tejido cerebral para restablecer el equilibrio osmótico y, en consecuencia, la aparición del edema, que provoca disminución rápida de la conciencia, edema de papila, hiperpirexia y aumento de la presión del LCR. Estos trastornos aparecen generalmente varias horas después de iniciada la terapéutica, aunque pueden estar presentes antes de empezarla. La terapia con bicarbonato favorece el desarrollo de edema cerebral, por lo que hay que ser muy prudente con su administración. Su mejor prevención consiste en normalizar la glucemia y la osmolalidad de forma progresiva y suave. Otra complicación es la *alcalosis de rebote,* que no se produce si se siguen las normas recomendadas para la administración de bicarbonato, aunque no debe atribuirse totalmente a la yatrogenia, ya que la acidosis en el LCR (responsable de la hiperventilación) puede persistir aun después de la normalización del equilibrio acidobásico en sangre periférica y ocasionar alcalosis respiratorias moderadas. Otras complicaciones poco frecuentes son el neumotórax y el neumomediastino espontáneos como consecuencia de la rotura de alguna bulla enfisematosa, facilitada por la hiperventilación.

En los individuos jóvenes, sin complicaciones asociadas, la CAD tiene un pronóstico excelente y la mortalidad en estas circunstancias debe ser prácticamente nula. La edad avanzada, la profundidad del coma, la intensidad de la hiperglucemia y las infecciones o enfermedades cardiovasculares ensombrecen el pronóstico. El *shock* séptico, la trombosis mesentérica o cerebral y el infarto de miocardio constituyen las principales causas de muerte. La etiología infecciosa debe buscarse sistemáticamente y es útil recordar que en los momentos iniciales una neumonía puede no reconocerse (la intensa deshidratación reduce los crepitantes en la auscultación y puede incluso disminuir la condensación radiológica). Las complicaciones trombóticas se explican por la inmovilidad en pacientes de edad avanzada y por una serie de alteraciones sanguíneas procoagulantes, de modo que algunos autores sugieren la anticoagulación profiláctica. La posibilidad de coagulación intravascular diseminada debe sospecharse en presencia de hemorragias o alteraciones de la función pulmonar.

SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR

Los pacientes diabéticos sufren en ocasiones una alteración metabólica grave no acidótica que recibe el nombre de síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH) y que no es excluyente con la CAD, ya que 1/3 parte de los casos comparten características de ambos procesos. El SHH ocurre en diabéticos tipo 2 de edad avanzada con una deshidratación acusada y glucemias muy elevadas (superiores a 600 mg/dL [33,3 mmol/L]) y, a menudo, hipernatremia. El SHH se define por la ausencia de acidosis y una osmolalidad plasmática efectiva (OPE) superior a 320 mOsm/L (320 mmol/kg) o una osmolalidad plasmática total (OPT) superior a 340 mOsm/L (340 mmol/kg) (tabla 10-9). En condiciones normales, la OPT es de 300 mOsm/L (mmol/kg) y la OPE de 285 mOsm/L (mmol/kg). La hiperglucemia sin acidosis se puede explicar porque el déficit de insulina es menos grave que en la CAD, de modo que la insulina residual es capaz de impedir la lipólisis y la cetogénesis pero no la hiperglucemia. La frecuencia del SHH tiende a aumentar debido al envejecimiento de la población y a la mayor incidencia de DM 2. El pronóstico es más sombrío que el de la CAD y su mortalidad oscila entre el 5% y el 20% en series seleccionadas, pero en la realidad probablemente es más elevada, sobre todo en personas de edad avanzada, coma profundo, hipotensión o comorbilidades graves. Los factores desencadenantes del SHH son similares a los mencionados en la CAD, con la diferencia de que la etiología infecciosa es más frecuente (40% a 60% de los casos), pueden intervenir algunos fármacos como glucocorticoides, diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, cimetidina, clorpromacina, difenilhidantoína, inmunodepresores, diazóxido o furosemida, y a menudo la DM previa era desconocida.

El inicio de las manifestaciones clínicas suele ser aún más insidioso, con un estadio previo de descompensación hiperosmolar, incremento

Tabla 10-9 Algunas fórmulas útiles en pacientes con hiperglucemia grave

Osmolalidad plasmática efectiva (mOsm/L) =

$$= 2 \times (Na + K) + \frac{\text{Glucosa (mg/dL)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dL)}}{2,8}$$

Hiato aniónico = $Na - (Cl + HCO_3)$

gradual de la obnubilación, alucinaciones, hemianopsias, afasias, nistagmo, alteraciones sensoriales, convulsiones y hemiplejía hasta llegar al coma. La afección de la conciencia es mucho más frecuente (50% o más) y grave que en la CAD. La deshidratación es aún más importante que en la CAD y se agrava por la disminución de la sensibilidad de los centros de la sed que aparece a veces en las personas de edad avanzada. Los hallazgos de laboratorio más característicos son intensa hiperglucemia, ausencia de acidosis franca (puede existir cetonemia débil y disminuciones moderadas del pH) y aumento de las cifras de urea y creatinina, que traduce la gravedad de la deshidratación (uremia prerrenal). El capital potásico es bajo, pero su corrección es menos problemática que en la CAD. La natremia está elevada, aunque en ocasiones puede aparecer normal o incluso disminuida debido a que la hiperglucemia produce una redistribución de líquidos desde el espacio intracelular al extracelular (seudohiponatremia). El tratamiento de estos pacientes debe perseguir fundamentalmente: corregir la hipovolemia y la hiperosmolalidad mediante hidratación, normalizar la glucemia con insulina, corregir los déficit electrolíticos concomitantes si existen, investigar y tratar el factor desencadenante y, por último, prevenir en lo posible las complicaciones.

Los pacientes afectos de SHH tienen un déficit de agua y electrólitos como en la CAD, pero, a diferencia de esta, la falta de agua es proporcionalmente mucho más importante (9 L de media frente a los 6 L de la CAD), de modo que se ha propuesto tratarlos con soluciones libres de solutos o con bajas concentraciones como las soluciones salinas hipotónicas (0,45 g/dL de NaCl). No obstante, este tipo de hidratación ocasiona disminuciones bruscas en la osmolalidad plasmática, que pueden ser causa de hipotensión y agravamiento de la insuficiencia renal. En las primeras horas del tratamiento puede utilizarse solución salina isotónica (0,9 g/dL de NaCl), que en realidad ya es hipotónica en relación con el plasma del paciente. Posteriormente, si el sodio plasmático corregido es normal o elevado, puede usarse solución salina 0,45 g/dL de NaCl si la presión arterial es normal.

La cantidad de líquidos a infundir depende de las condiciones clínicas del paciente, pero la velocidad de infusión debe ser más prudente. A pesar de que el déficit de agua es muy importante, el tratamiento de estos pacientes de edad avanzada, que a menudo presentan signos de insuficiencia cardíaca, precisa colocar catéteres para determinación de la PVC. Si el paciente está en *shock* hay que utilizar plasma o expansores del plasma. La administración de insulina puede ser similar a la de un paciente en CAD, mediante el ajuste de la velocidad de perfusión para que la caída glucémica se aproxime a 50-70 mg/dL de volumen y hora (2,78-3,88 mmol/L) y la de la osmolalidad sea lenta. Debe administrarse potasio, aunque el peligro de descensos bruscos es menor. Cuando la glucemia sea inferior a 300 mg/dL (16,6 mmol/L) deben administrarse soluciones de glucosa al 5%, y ajustar la dosis de insulina de manera que la glucemia se mantenga entre 250 y 300 mg/dL (13,8-16,6 mmol/L) hasta que la osmolalidad plasmática sea inferior a 315 mOsm (315 mmol/kg) y el paciente se encuentre mentalmente alerta.

La evolución de los pacientes afectos de SHH es más complicada que la de los pacientes en CAD. El pronóstico guarda relación sobre todo con la edad, la profundidad del coma y la hiperosmolalidad. Los pacientes en coma muy profundo y con glucemias superiores a 1000 mg/dL (55,5 mmol/L) tienen mal pronóstico. Las complicaciones son muy frecuentes, en particular las de tipo vascular tromboembólico. Estas y las infecciones desencadenantes del proceso son responsables de la elevada mortalidad del SHH. Al igual que ocurre con la CAD, la incidencia de mortalidad puede variar notablemente de una estadística a otra como consecuencia de diferencias en la selección de los casos. La tromboembolia pulmonar, la trombosis cerebral o mesentérica y el infarto de miocardio se presentan con relativa frecuencia en el curso de los primeros días de tratamiento, en particular en los pacientes ancianos y con mayor hiperosmolalidad. Por este motivo, y aunque su eficacia sea discutible, se recomienda la administración de heparina profiláctica en estos pacientes.

El SHH debe sospecharse en ancianos con diabetes conocida o sin ella, sin soporte familiar o institucional y que tengan alteraciones de la conciencia, tomen algún medicamento hiperglucemiante, no tengan libre acceso al agua o estén sometidos a alimentación parenteral controlada inadecuadamente.

ACIDOSIS LÁCTICA

La concentración plasmática de ácido láctico es normal o moderadamente elevada en los pacientes afectos de CAD o de SHH, pero en determinadas ocasiones es muy alta y domina el cuadro clínico (v. tabla 10-8). Este hecho es más frecuente cuando el aporte de oxígeno a los tejidos es insuficiente o existe una mala utilización del mismo, como ocurre en el *shock,* la insuficiencia cardíaca o respiratoria, la anemia grave, la intoxicación por etanol o isoniacida y la leucemia. Otras acidosis lácticas secundarias son las descritas en pacientes tratados con biguanidas, aunque desde la retirada de la fenformina su prevalencia es muy baja y los casos publicados con metformina se deben en general a una prescripción incorrecta. En este aspecto, la incidencia había disminuido de 15 a 2,4 pacientes/año en 1977-1981 comparado con 1987-1991. En un estudio de 2008 se identificaron sólo seis casos entre 50 048 pacientes con DM 2 tratados con antidiabéticos orales, de modo que el riesgo parece ser muy bajo si se cumple con los criterios de prescripción. En algunas ocasiones no se identifica factor causal alguno, en cuyo caso se habla de acidosis láctica idiopática.

La acidosis láctica se suele clasificar en *tipo A* o *tipo B,* de acuerdo a la presencia o ausencia de hipoxia tisular. La tipo B se divide en tres subtipos La acidosis por metformina se acepta generalmente como del tipo B2. La acidosis láctica cursa con taquipnea, deshidratación, dolor abdominal y grado variable de coma. Las concentraciones de ácido láctico exceden los 5 mmol/L (en individuos normales son inferiores a 2,2 mmol/L) y el cociente ácido láctico/ácido pirúvico es superior a 20. Si su determinación no resulta fácil en las situaciones de urgencia, el diagnóstico debe sospecharse clínicamente cuando una acidosis grave cursa con cetonuria débil o negativa y se muestra rebelde al tratamiento habitual de la CAD. Aunque es de baja sensibilidad diagnóstica, en estos casos reviste utilidad el cálculo del hiato aniónico (v. tabla 10-9). Si se tiene en cuenta que la suma de todos los aniones debe ser igual a la de los cationes, cuando existe una diferencia de 16 o más en favor de los cationes es muy probable que el hiato de los aniones corresponda a ácido láctico.

El tratamiento de la acidosis láctica requiere conocer la causa. Además de la reposición de agua y de electrólitos, parece razonable administrar bicarbonato, aunque su eficacia no está probada y en algún caso puede ser perjudicial. Se debe prestar atención al medio interno, el estado respiratorio y circulatorio, tratar el *shock* y la insuficiencia cardíaca si se presentan y mantener una ventilación adecuada. Si el cuadro es secundario a biguanidas se han comunicado mejoras después de hemodiálisis prolongada. La experiencia con dicloroacetato es limitada, aunque beneficiosa según algunos ensayos, el carbicarb sirve en modelos animales pero no hay experiencias en humanos y la administración de glucosa con insulina, que aumenta la eliminación de lactato, no parece modificar el pronóstico. Otras opciones son aún más discutibles. La mortalidad es muy elevada y guarda relación con las cifras plasmáticas de ácido láctico, de modo que cuando estas exceden los 10 mmol/L, la supervivencia es escasamente del 10%. Para algunos autores cifras superiores a 2,5 mmol/L de lactato sérico ya se asocian con un aumento significativo de la mortalidad. La mortalidad global es difícil de establecer, aunque debe cifrarse en más del 50%.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes es el paradigma de las enfermedades crónicas por su larga evolución, por su asociación a otros trastornos metabólicos y por la complejidad de su tratamiento que precisa la colaboración activa del paciente. Tratar la enfermedad sólo tiene sentido desde un abordaje integral, lo que significa: a) corregir el trastorno metabólico para que la glucosa plasmática sea lo más cercana a la normalidad; b) identificar las situaciones de riesgo para la aparición de complicaciones y prevenir o retrasar su desarrollo; c) tratar los trastornos asociados como la dislipemia o la hipertensión arterial; d) ayudar a corregir conductas de riesgo como el tabaquismo, y e) contribuir a preservar o mejorar la calidad de vida del paciente. El mensaje a los profesionales de la salud responsables de estos pacientes podría ser «utilice los medios necesarios (no sólo farmacológicos) para conseguir una HbA_{1c} óptima y facilitar una buena calidad de vida». Estos objetivos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

globales deben convertirse en objetivos específicos para cada caso individual, de modo que los instrumentos que se utilizarán (tipo y dosis de insulina o antidiabéticos orales, tipo de alimentación, contenidos educativos, técnicas de autocontrol) han de escogerse en forma específica para cada individuo. Obsérvese que este planteamiento es radicalmente distinto al de la enfermedad aguda (en donde el número de variables es muy escaso, normalmente la edad, el peso y la función renal) y bastante más complejo que el de otras enfermedades crónicas como la hipertensión arterial o el asma bronquial. La glucemia debe ser lo más próxima posible a la normalidad, y los parámetros de control más eficaces para evaluar este objetivo son la cifra de HbA_{1c}, los registros personales de glucemia capilar y los sensores de glucosa. Lo que se pretende en último término es la glucemia normal durante todo el día, objetivo no siempre alcanzable aunque posible en más ocasiones de las que *a priori* se supone. Obtenerlo, o acercarse al mismo, requiere un buen conocimiento de los fármacos y de la dietética, pero sobre todo convicción. Los objetivos del control metabólico deberán individualizarse para cada paciente y no serán los mismos en el caso de una embarazada que en un anciano que vive solo y tiene una expectativa de vida limitada por otras enfermedades. Con excepción de estos extremos, en general la HbA_{1c} no debe sobrepasar el 6,5%-7% ni la media diaria de glucosa los 140-150 mg/dL (7,77-8,33 mmol/L).

El control metabólico depende de tres elementos fundamentales, la alimentación, los fármacos y el ejercicio, pero también de otros que no siempre se tienen en cuenta, como el grado de reserva pancreática (el control es más fácil en los pacientes que tienen secreción residual de insulina que en los insulinopénicos absolutos), las hormonas de contrarregulación (que se activan en determinadas situaciones como el estrés psíquico o una enfermedad intercurrente), las variaciones en la absorción de la insulina (zona de inyección, longitud de la aguja, errores en la técnica) o incluso alteraciones en la absorción de los alimentos (p. ej. gastroparesia). Estas consideraciones son importantes a la hora de comprender por qué a veces es muy difícil conseguir el comportamiento glucémico deseado, a pesar del esfuerzo de pacientes y profesionales.

DIETA

El concepto de «pacto terapéutico» en las enfermedades crónicas adquiere todo su sentido en la dieta de la diabetes. El abordaje convencional consistente en dar una hoja impresa sin tan siquiera enterarse de los gustos y costumbres del paciente no sirve para nada, además de ser vejatorio. Las recomendaciones deben hacerse de forma individualizada, y se acordarán con el paciente los tipos y cantidades de alimentos. La prescripción debe ser fruto de una negociación, de modo que a menudo la dieta quedará a medio camino entre la ideal y la realidad. Los cambios de hábitos son muy difíciles y sólo se consiguen si se diseña un programa a largo plazo. Las recomendaciones acordadas deben darse por escrito y a tal efecto existen programas informáticos que facilitan la elaboración de planes de alimentación atractivos, pero que no sustituyen en absoluto el tiempo que se precisa para primero llevar a cabo una encuesta dietética minuciosa y después elaborar el acuerdo.

Se tratarán aquí sólo algunos aspectos específicos de la DM. Aunque diversas recomendaciones se solaparán, distinguiremos tres situaciones diferentes desde el abordaje nutricional

Diabetes mellitus tipo 2 con exceso de peso

La corrección del sobrepeso (que existe casi siempre en el momento del diagnóstico de la DM 2) es tan fundamental como difícil de conseguir. A menudo es el único tratamiento que ha de proponerse, ya que la pérdida de peso, aunque sólo sea moderada (5%-7% del exceso), es el método más eficaz para disminuir la resistencia a la insulina característica de esta situación, de manera que la pérdida de peso es recomendada a todos los individuos obesos o con sobrepeso que tienen diabetes o riesgo de tenerla. A corto término son algo más efectivas las dietas bajas en hidratos de carbono (menos de 130 g/día) que las bajas en grasas. Las primeras producen cetosis y sacian más, reducen más los triglicéridos y aumentan más el colesterol HDL, aunque las concentraciones de LDL-colesterol son más altas que en las dietas bajas en grasas. Cuando se siguen dietas bajas en hidratos de carbono se aconseja monitorizar la función renal y los lípidos plasmáticos y ajustar el tratamiento hipoglucemiante. Otras recomendaciones, igualmente válidas para los otros dos supuestos, son la reducción de las grasas saturadas al 7% o menos de las calorías totales (disminuye el colesterol LDL-y aumenta el HDL-colesterol) y consumir alrededor de 14 g de fibra por cada mil calorías. Las fibras son hidratos de carbono complejos, inabsorbibles en algunos casos, que retrasan la absorción de los demás glúcidos presentes en la misma comida. Sus principales componentes son la celulosa, la pectina y la hemicelulosa, que se encuentran en las membranas celulares de las plantas, en las envolturas externas de los granos de cereales y en las frutas y legumbres. El efecto que se les atribuye es la disminución de la hiperglucemia posprandial debido a que retrasan la absorción intestinal de los glúcidos porque alargan el tiempo de tránsito y forman una película alrededor de la mucosa.

Los edulcorantes pueden ser naturales y artificiales (tabla 10-10). Los primeros son sacarosa, glucosa, fructosa y maltosa, contienen 4 calorías por gramo y están contenidos en los alimentos. Los artificiales son dos tipos, los sintéticos (sacarina, acesulfam, aspartamo, taumatina) y los polioles (maltitol, sorbitol, manitol, xilitol, lactitol). Los sintéticos son acalóricos y no pueden ser utilizados en pastelería porque se alteran al calentarlos. Los segundos contienen alrededor de 2,4 calorías por gramo y se usan ampliamente en la elaboración de chocolates y pasteles. Su consumo excesivo puede producir diarrea. En relación a los alimentos «de régimen», «para diabéticos», etc., la normativa actual obliga al etiquetado con el contenido en macronutrientes, oligoelementos y sustancias añadidas (conservantes, edulcorantes). Las etiquetas deben leerse detenidamente y los profesionales

Tabla 10-10 Tipos de edulcorantes y características

	CALORÍAS (cal/g)	DULZOR RELATIVO	PRODUCEN CARIES	EFECTO LAXANTE	PRECISAN INSULINA
Naturales					
Sacarosa	4	1	Sí	No	Sí
Fructosa	4	2	Sí	No	Sí
Glucosa	4	0,5-0,7	Sí	No	Sí
Lactosa	4	0,2-0,6	No	No	Sí
Maltosa	4	0,3	No	No	Sí
Polioles					
Sorbitol	2,4	0,5	Baja	Alto	No
Maltitol	2,4	0,9	No	Bajo	Sí
Lactitol	2,4	0,3-0,4	No	Alto	No
Xilitol	2,4	0,7-1	No	Alto	No
Sintéticos					
Acesulfam	0	200	No	No	No
Aspartamo	0,02	160-220	No	No	No
Ciclamato	0	30-40	No	No	No
Sacarina	0	300-600	No	No	No
Taumatina	0,002	2000	No	No	No

deben enseñar a leerlas a los pacientes. Por ejemplo, un chocolate al 70% de cacao elaborado con maltitol ciertamente no lleva azúcar (sacarosa), pero una ración de consumo (40 g) contiene 12 g de hidratos de carbono y alrededor de 200 calorías.

Diabetes mellitus tipo 2 con peso normal y reserva de insulina

El contenido calórico global está condicionado por el metabolismo basal del individuo (que depende de su peso, talla, sexo y edad), así como de su actividad física, y su cálculo es exactamente el mismo que el que se lleva a cabo para individuos no diabéticos. En personas que no precisan reducir su peso, clásicamente se escribe que los hidratos de carbono deben aportar entre el 50%-60% de las calorías, las proteínas alrededor del 15% y las grasas el resto. Estas proporciones suelen ser universalmente aceptadas aunque no existe certeza absoluta de la validez de la recomendación. En la práctica es común que los hidratos de carbono cubran escasamente el 45% del total de calorías, porque las inercias son difíciles de cambiar. A los diabéticos todavía se les suele aconsejar «tome verdura, carne o pescado a la plancha y fruta», lo que constituye un exceso de proteínas y una escasez de hidratos de carbono, por lo menos complejos. Lo que se conoce como «dieta mediterránea» (ingestión diaria de pescado, frutas, verduras hervidas y crudas, aceite de oliva crudo, frutos secos, en ocasiones huevos, los días festivos pollo y, sólo excepcionalmente, cordero, ternera o buey) sería, en términos sencillos, la recomendación ideal. La prescripción dietética en la DM debe entenderse desde la perspectiva del trastorno crónico. No se trata de cumplir unas normas durante algunas semanas, para perder algunos kilos de exceso, sino de aplicar un programa a largo término en el que se introducen gradualmente los cambios necesarios para conseguir una conducta alimentaria adecuada a las necesidades de cada individuo. Esto requiere facilitar la adscripción de los pacientes, para dar normas positivas y proporcionar recomendaciones culinarias que permitan un seguimiento dietético lo más agradable posible. Confiar el seguimiento a un nutricionista incluido dentro del sistema de atención médica mejora enormemente los resultados metabólicos, ya que facilita la adherencia.

En adultos, un consumo moderado (una copa en mujeres y dos en varones) de alcohol seco no altera significativamente el metabolismo de la glucosa y disminuye moderadamente el riesgo cardiovascular.

Diabetes mellitus insulinopénica

En este tipo de pacientes (DM tipo 2 sin reserva y DM tipo 1 en general) las recomendaciones generales para una dieta saludable deben ser complementadas con la instrucción adecuada que permita al paciente contar los hidratos de carbono globalmente y por cada comida. Si no se domina esta habilidad es imposible ajustar de forma adecuada las dosis de insulina. La báscula de alimentos es necesaria al principio pero luego se debe sustituir por sistemas sencillos de medida como cuchara de sopa, taza de café y vasos medidores, además de la memoria visual cuando se ha entrenado adecuadamente.

Según su composición, los alimentos se clasifican en seis grupos: a) leche, que incluye leche, yogur y kéfir; b) alimentos proteicos, que incluye carnes y pescados de todo tipo, huevos y queso; c) frutas; d) verduras; e) farináceos, que incluye pan, patatas, arroz, harina, pasta de sopa y legumbres, y f) grasas, que incluye mantequilla, aceite, manteca de cerdo y frutos secos. A cada uno de estos grupos se le asigna una «unidad ración» (tabla 10-11) a la cual se hacen equivalentes todos los alimentos del grupo. La unidad ración de los alimentos que contienen hidratos de carbono (farináceos, frutas y verduras) suele establecerse en 10 g. Así, por ejemplo, en el caso de las frutas estos 10 g se pueden obtener mediante 100 g de fresas o 90 g de manzana o 150 g de sandía, etc. Si se trata de verduras se pueden obtener mediante 120 g de guisantes o 300 g de acelgas o 150 g de zanahoria, etc., y en el caso de los farináceos, con 20 g de pan o 60 g de patata o 15 g de arroz o 20 g de garbanzos o lentejas. Bajo el prisma de la medicina basada en la evidencia puede facilitarse notablemente la complejidad del sistema de las dietas por raciones si se supone que: a) el contenido de hidratos de carbono de las verduras es tan bajo que, excepto guisantes y habas, no deben tenerse en cuenta; b) cuando la comida es mixta, puede considerarse irrelevante la fuente de procedencia de los hidratos de carbono, de modo que si se prescriben, por ejemplo, siete raciones en

Tabla 10-11 Cantidades de alimentos correspondientes a la unidad ración de los distintos grupos de alimentos

ALIMENTO	CANTIDAD (g)
Leche (10 g de hidratos de carbono, 7 g de proteínas, 7 g de grasas)	
Leche entera	200
Yogur	200
Leche en polvo	50
Proteicos (10 g de proteínas, 4-8 g de grasas)	
Ternera, buey	50
Pescado blanco o azul	60
Queso	50
Requesón	100
Huevos	Uno grande
Pollo, conejo	50
Frutas (10 g de hidratos de carbono)	
Albaricoque	100
Pomelo	200
Cerezas	70
Higos	60
Limón	200
Naranja	100
Fresas	100
Pera	90
Piña	100
Plátano	50
Manzana	80
Melocotón	100
Mandarina	100
Mango	70
Melón	150
Ciruelas	100
Uva	50
Sandía	150
Tomate (zumo)	120
Farináceos (10 g de hidratos de carbono, 1-3 g de proteínas)	
Arroz	15
Castañas	20
Garbanzos	20
Galletas	Dos unidades
Cornflakes	15
Lentejas	20
Pan	20
Pasta de sopa	15
Patata	60
Tapioca	15
Guisantes	120
Verduras (10 g de hidratos de carbono)	
Berenjenas	200
Alcachofas	200
Coles de Bruselas	150
Habas	120
Guisantes	120
Remolacha	100
Tomate	150
Nabos	200
Pimientos	150
Zanahorias	150
Espárragos, espinacas, coliflor, rábanos, apio, acelgas, lechuga, escarola, etc.	300* aprox.
Grasas (10 g de grasas, algunas contienen cantidades significativas de proteínas)	
Aguacate	60
Cacahuetes	25
Margarina	10
Mantequilla	10
Aceites	10
Nueces, avellanas, almendras	20
Aceitunas	50
Crema de leche ligera	30
Nata (crema de leche espesa)	20

*Contenido en hidratos de carbono muy bajo, de modo que suelen prescribirse en cantidad libre; su cuantificación es innecesaria.

SECCIÓN I

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la comida es igual que procedan tres de fruta, tres de farináceos y una de lácteos que, por ejemplo, cinco de farináceos y dos de fruta; c) la inclusión de cantidades moderadas de sacarosa —naturalmente, también contabilizada— no altera el control de la enfermedad, y d) que los alimentos que no contienen hidratos de carbono no precisan cuantificación, sino solamente normas cualitativas.

El concepto de índice glucémico (IG) se ha impuesto progresivamente en los últimos años, aunque la evidencia de su utilidad para mejorar el control de la glucosa es baja. El IG es importante para entender algunas aparentes paradojas en el comportamiento de la glucosa después de comer, por ejemplo, que la elevación glucémica provocada por 25 g de glucosa pura es netamente superior a la que provoca 175 g de manzana (que contiene exactamente 25 g de hidrato de carbono «puro»). El IG se expresa en tanto por ciento y es el cociente entre el área bajo la curva de la respuesta glucémica provocada por el alimento a ensayar y la misma área provocada por el pan blanco que se utiliza como referencia. Por definición el IG del pan blanco es 100 y cuando se dice que un alimento determinado tiene un IG de 70 significa que su poder hiperglucemiante, en cantidades equivalentes, es el 70% del que tiene el pan. La respuesta depende en realidad de diversos factores alimentarios (grado de madurez, método de cocción, presencia o ausencia de grasas y/o fibra en el alimento, etc.) y humanos (como ritmo de digestión, momento del día, IMC, etnia, etc.), de modo que se trata de un concepto muy genérico y de un comportamiento muy variable en la realidad.

El concepto de carga glucémica (CG) es relativamente nuevo y se basa en el hecho de que la respuesta glucémica no depende sólo del IG, sino también de la cantidad habitual del alimento en cuestión. La CG es el producto del IG por el contenido en hidratos de carbono (HC) del alimento en cuestión. Así, por ejemplo, la patata hervida y la miel tienen un IG parecido, pero la CG de la patata es cuatro veces superior porque su ración habitual (250 g) tiene cuatro veces más HC que lo que se suele tomar de miel (una cucharada grande). Cada unidad de CG dietética representa el efecto glucémico equivalente a 1 g de HC procedente del pan blanco; este es el alimento de referencia. La tabla 10-12 pone de manifiesto los valores de IG y CG de diversos alimentos. Alimentos con IG elevado y también con una cantidad importante de HC como las patatas al horno tienen un valor elevado de CG, mientras que un alimento con IG también elevado pero del que se consume una cantidad no muy elevada de HC puede tener un valor de CG moderado, como sucede con una porción de pastel.

Tabla 10-12 Índice glucémico y carga glucémica de algunos alimentos

ALIMENTO	IG	MEDIDA	HC (g) POR MEDIDA	CG POR MEDIDA
Patatas hervidas	121	Una (250 g)	51	61
Cereales	119	1 taza	24	29
Barquillos	108	2 tazas	31	66
Miel	104	1 cucharada	17	18
Panecillo	102	1	38	39
Zanahoria	101	1/2 taza	8	8
Pan blanco	101	1 rebanada	12	12
Azúcar	92	1 cucharadita	4	4
Pasas	91	30 g	22	20
Zumo de naranja	81	200 mL	20	16
Pastel	80	1 porción	36	29
Arroz integral	78	1 taza	45	35
Palomitas	78	1 taza	6	5
Plátano	75	Una (180 g)	27	20
Uva	61	1/2 taza	14	9
Naranja	61	Una	16	10
Pasta	58	1 taza	40	23
Manzana	51	Una	21	11
Lentejas	40	1 taza	40	16
Leche entera	38	1 taza	12	5
Pomelo	36	Medio	10	2
Fructosa	33	2 cucharadas	31	10
Fresas	31	1 taza	24	7

CG: carga glucémica; HC: hidratos de carbono; IG: índice glucémico.
Fuente: B. Hu et al. 2001.

INSULINA

Tipos de insulina

Según la procedencia, la insulina puede ser de buey, de cerdo y «humana», aunque las de procedencia animal están prácticamente extinguidas. La insulina denominada humana procede de la tecnología DNA recombinante. Las preparaciones de insulina deben diferenciarse en: a) rápida (o simple o regular); b) análogos de acción rápida (lispro, aspart y glulisina); c) acción retardada (NPH y NPL), y d) análogos de acción retardada (detemir, glargina). En la tabla 10-13 figuran los preparados disponibles en España desde julio de 2011.

Rápida o regular

La primera insulina que se utilizó en terapéutica fue la regular, que se presentaba en forma de polvo y debía disolverse. Poco después se consiguió su recristalización, que es la forma en que se usa. La denominación «rápida» lleva a confusión con los análogos de insulina de acción corta y el término «regular» se utiliza preferentemente en EE. UU. El inicio de acción se consigue a los 15-60 min de la inyección s.c., el máximo al cabo de 1,5-4 h y la duración global clínica es de 5-7 h. Se suele recomendar la inyección unos 20 min antes de la ingesta. El pH es neutro y contiene un 0,4% de Zn para facilitar la agregación en hexámeros, además de fenol o m-cresol como antiséptico.

Análogos de acción rápida

Son las insulinas lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) y glulisina (Apidra®). En relación con la regular, el inicio de acción es mucho más rápido, de modo que entre 60 y 90 min se alcanza la concentración máxima, que se mantiene alrededor de 1 h más y luego decae con una duración efectiva de unas 4-5 h. Su perfil de acción permite, a diferencia de lo que ocurre con la regular, obviar el suplemento dietético a las 3 h de la ingesta y también que puedan ser administradas justo antes de las comidas, aunque estudios recientes muestran mayor efectividad si la inyección precede unos 10 min a la ingesta. Cuando el tiempo de intervalo entre comidas es de más de 4-5 h pueden utilizarse preparados que mezclan el análogo con NPH o con detemir (p. ej. Humalog Mix® y Novo Mix®).

NPH

La insulina NPH (siglas del inglés, *Neutral Protamine Hagedorn*) consiste en una suspensión neutra (gracias a la adición de tampón fosfato) de cristales de insulina con protamina y Zn. Tiene un pico máximo entre las 3 y 7 h de su administración y una duración de acción clínicamente significativa de 12-15 h. Para que cubra efectivamente las 24 h del día se utiliza en dos dosis inyectadas 30-60 min antes del desayuno y de la cena. La NPH de antes de cenar raramente alcanza a conseguir valores de glucosa satisfactorios por la mañana, de modo que se tiende a administrarla más tarde, a la hora de acostarse, aunque en este caso aumenta el riesgo de hipoglucemia de madrugada.

Análogos de acción prolongada

Si se sustituye el último aminoácido de la cadena A y se acidifica, con alteración del punto isoeléctrico de la insulina, se obtiene la insulina glargina (Lantus®), transparente como la regular, con una duración, cuando las dosis son de 30 unidades o más, de 24 h y un comportamiento plano a partir de las 3-4 h de la inyección s.c. No tiene el pico de absorción de la NPH, lo que la convierte en una insulina idónea para sustitución basal. La insulina detemir (Levemir®) es otro análogo de acción prolongada, de acción algo más corta que la glargina y que en la práctica clínica suele precisar dos dosis diarias, tanto si se usa como sustituto de NPH en terapias convencionales como si se usa en lugar de la glargina en terapia intensiva. Las distintas pautas terapéuticas se discutirán más adelante.

Tabla 10-13 **Insulinas comerciales disponibles en España (julio 2011)**

NOMBRE	INICIO (h)	PICO MÁXIMO (h)	DURACIÓN TOTAL (h)	PRESENTACIÓN
Análogos rápidos				
Humalog® (lispro)	1/4	1-3	4-5	Vial y Kwik pen (pluma)
Novorapid® (aspart)	1/4	1-3	4-5	FlexPen (pluma)
Apidra® (glulisina)	1/4	1-3	4-5	Vial, Solostar, Optiset (plumas)
Humanas rápidas				
Actrapid®	1/2	2-3	6-8	Vial y dispositivo Innolet
Humulina regular®	1/2	2-3	6-8	Vial y pen (pluma)
Humanas Intermedias				
Humulina NPH®	1 1/2	2-8	12-15	Vial y pen
Humalog basal® (lispro protamina)	1 1/2	2-8	12-15	KwikPen
Retardadas				
Levemir® (detemir)	1-2		16-20	FlexPen y dispositivo Innolet
Lantus® (glargina)	1-4		24	Vial, Solostar, Optiset (plumas)
Bifásicas (mezclas)				
Mixtard 30®	1/2	2-8	12-15	Vial y dispositivo Innolet
Humulina 30/70®	1/2	2-8	12-15	Vial y pen
Humalog 25®	1/2	2-4	12-15	Kwik Pen
Humalog 50®	1/2	1-3	12-15	Kwik Pen
Novomix 30®	1/4	1-4	12-15	Flexpen
Novomix 50®	1/4	1-3	10-12	Flexpen
Novomix 70®	1/4	1-3	8-10	Flexpen

Premezcladas

Consisten en una mezcla de insulina regular o un análogo de acción rápida con NPH o NPL o detemir en proporciones variables. Este tipo de insulinas tiene la ventaja teórica de permitir una acción inmediata gracias a la simple y otra más tardía merced a la retardada. Se dispone actualmente de mezclas 25/75, 30/70, 50/50 y 70/30.

Conservación de la insulina y técnica de inyección

La insulina debe almacenarse entre 2 °C y 8 °C, ya que por encima de 30 °C, especialmente al agitarse, forma aglomerados que precipitan. Cuando esta temperatura se supera se debe disponer de algún sistema de refrigeración para conservarla. La floculación de la NPH es rara pero no excepcional y debe vigilarse especialmente cuando se utilizan plumas inyectoras (o *pens*), porque con algunas no es fácil comprobar el aspecto de la insulina.

La insulina se administra en la actualidad mediante plumas inyectoras de un solo uso, lo que representa una indiscutible comodidad. No obstante, debe vigilarse la formación de burbujas o la floculación en el caso de la NPH y los pacientes deben ser adecuadamente instruidos en aspectos técnicos, ya que los errores son frecuentes. Un inconveniente de este sistema es la imposibilidad de aspirar después del pinchazo, y no advertir la rara posibilidad de que la inyección se produzca parcialmente dentro de un vaso pequeño, con el consiguiente efecto inmediato. La profundidad de la inyección es crítica. Es preceptivo que la insulina se administre en el tejido subcutáneo, porque si la inyección es demasiado superficial la absorción será más lenta, pero si es demasiado profunda irá a parar al tejido muscular y la acción será más rápida. Debe tenerse en cuenta que en niños y personas muy delgadas el grosor del tejido celular en muchos puntos no supera los 7-8 mm, por lo que con las agujas de 10-12 mm la insulina se inyecta en el músculo en lugar de en el tejido celular. Aunque se dispone de agujas de insulina de distinta longitud que permiten elegir la más apropiada para cada caso, la realidad es que este importante aspecto raramente se tiene en cuenta. La tendencia más generalizada es aconsejar agujas de 6-8 mm en adultos y de 5 mm en niños, con inyección perpendicular y pliegue grueso, aunque estudios recientes con ecógrafos que miden el grosor y la profundidad del tejido celular sugieren que se debería generalizar el uso de agujas de 5 mm o incluso menos. Las zonas sombreadas en la figura 10-3 son adecuadas para la inyección de insulina. Es importante la rotación de los puntos de inyección, para evitar siempre la repetición de los pinchazos en una misma zona. La insulina se absorbe con mayor rapidez a partir del tejido subcutáneo abdominal que del antebrazo o del muslo. El masaje sobre la zona inyectada, el ejercicio muscular practicado después de la inyección, el calor local y la vasodilatación (alcohol) aumentan la absorción de la insulina, mientras que el frío o la vasoconstricción (tabaco) la reducen. Las diferencias de comportamiento con la inyección s.c. de las distintas insulinas se muestran en la figura 10-4.

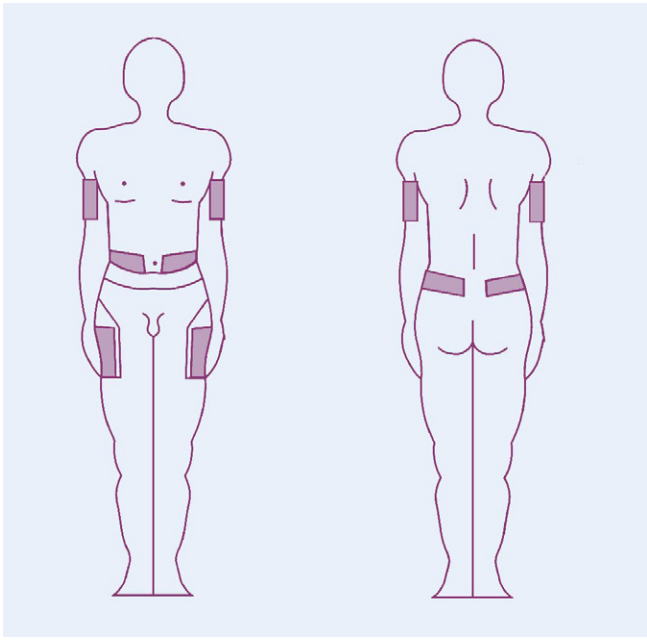


Figura 10-3 Zonas apropiadas para la inyección subcutánea de insulina.

Utilización clínica de la insulina

La administración terapéutica de la insulina trata de restituir el patrón insulinémico normal, que consiste en una secreción basal continua de una unidad por hora aproximadamente e incrementos de hasta 5-6 veces

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

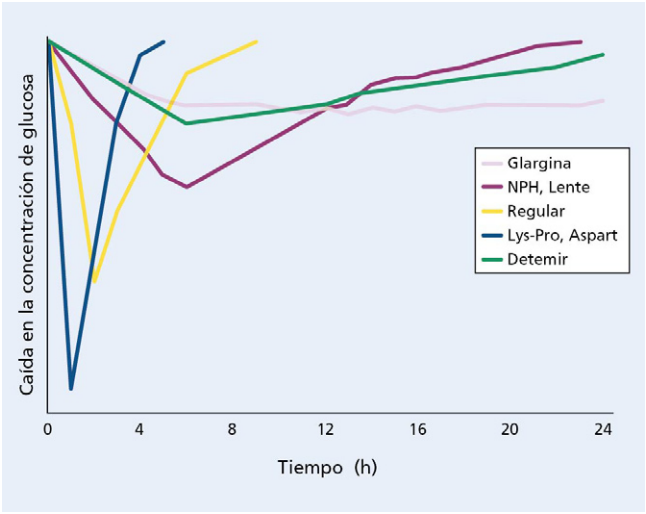


Figura 10-4 Caída en la concentración plasmática de glucemia provocada por cantidades equivalentes de una inyección s.c. de los distintos tipos de insulina.

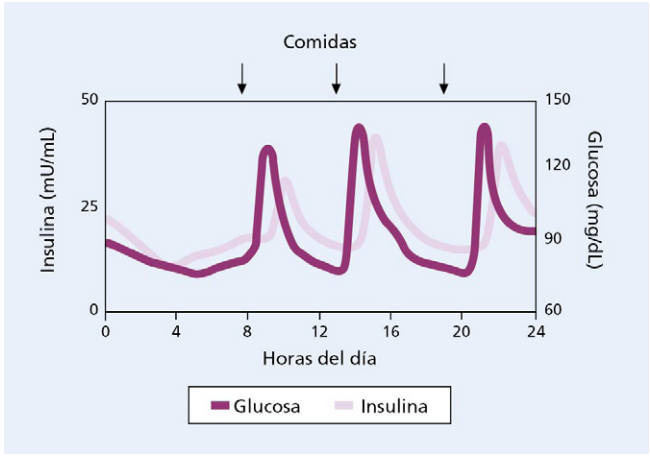


Figura 10-5 Perfil de glucosa e insulina plasmáticas en una persona no diabética con un horario estándar de comidas.

esta cifra en los períodos absortivos (fig. 10-5). En consecuencia, los pacientes diabéticos que carecen de secreción endógena (DM 1 y algunos casos de DM 2 de larga evolución) se deben tratar con una inyección de depósito de insulina que remeda la secreción basal e inyecciones múltiples de insulina de acción corta a dosis variables antes de cada una de las comidas. Este procedimiento combinado con la monitorización glucémica varias veces al día, constituye la denominada pauta de inyección múltiple optimizada, cuya alternativa es la bomba de inyección s.c. de insulina. Ambos sistemas consiguen mejor control de la glucemia en estos pacientes y permiten mayor flexibilidad que la que se obtiene con las pautas convencionales.

El uso clínico de la insulina es complejo y requiere un entrenamiento prolongado. El terapeuta debe tener en cuenta que no existe una pauta fija para la dosificación de la insulina, sino que esta depende de: a) la farmacodinámica de las distintas insulinas; b) la sensibilidad individual, y c) el estilo de vida (horario de comidas, actividad física, tipo de trabajo, etc.) de cada paciente en particular.

La insulina está indicada en todos los casos de DM 1 y en los casos de DM 2 cuando se produce el fallo de las otras terapias. También debe utilizarse en los comas diabéticos y en determinadas situaciones de la diabetes del adulto, como cirugía, embarazo, infecciones agudas e infarto de miocardio. Estas son indicaciones absolutas, aunque existen otras que pueden considerarse indicaciones relativas, es decir, circunstancias en las que, como ocurre muchas veces en la DM 2, la insulina no es vital para el paciente pero contribuye a un mejor control de la enfermedad. En estos casos, el uso de insulina debe ser la consecuencia de un balance cuidadoso entre beneficios y riesgos. Sin un programa de enseñanza adecuado y unas condiciones sociales determinadas, la administración de insulina puede dar lugar a problemas graves. Cuando se trata de casos de DM 1, el inicio del tratamiento se recomienda en medio hospitalario, ya que un ingreso de 4-5 días permite un «kit» intensivo de supervivencia (aprendizaje de la autoinyección de insulina, ajuste de las dosis, monitorización de la glucosa, normas elementales de dieta, prevención y tratamiento de la hipoglucemia). En pacientes con DM 2 el inicio del tratamiento con insulina puede llevarse a término con éxito en medio ambulatorio si se dispone de personal suficiente y capacitado y el paciente no vive muy lejos del centro asistencial. Se considerarán cuatro situaciones-tipo en la utilización clínica de la insulina.

DM 1 de diagnóstico reciente

En general, el cortejo sintomático es franco, con pérdida de peso y poliuria-polidipsia y en muchas ocasiones cetonuria, lo que traduce insulinopenia grave y por tanto se requiere la terapéutica sustitutiva lo antes posible. Se suele iniciar con insulina regular o análogo de acción rápida cada 4-6 h antes de las ingestas y a dosis que dependerán de la intensidad de la hiperglucemia y de los controles. Se suele empezar con 0,5-0,7 U/kg de peso al día, fraccionadas. Entre 24-48 h después de iniciar el tratamiento con insulina, la cetonuria desaparece y se procede a la administración de insulina retardada por la noche antes de ir a dormir, con mantenimiento del análogo de acción rápida o la insulina regular en coincidencia con las comidas. Los mejores resultados se obtienen con insulina glargina (45%-50% del total) cada 24 h (en general inyectada antes de acostarse) y un análogo de acción rápida en las comidas. Una alternativa es detemir antes del desayuno y al acostarse combinada con análogos de acción corta antes de desayuno, comida y cena. Las dosis deben modificarse en función de las glucemias en sangre capilar, en un principio según criterio que fija el profesional y después según el del propio paciente a través de su experiencia. En las primeras semanas que siguen al diagnóstico es común una reducción progresiva en las dosis de insulina. Durante esta fase (denominada de remisión o de «luna de miel») se aconseja no suspender la insulina, aunque la dosis sea mínima. La fase de remisión implica una recuperación funcional de las células β pancreáticas, como se demuestra mediante estudios de secreción de insulina en estos pacientes, y se presenta con mayor frecuencia cuanto más estricta ha sido la compensación metabólica de la enfermedad y menos agresivo el proceso autoinmunitario. Su duración suele ser de algunas semanas o unos pocos meses, aunque excepcionalmente puede durar más tiempo. El inicio de una DM 1 es un hecho relativamente poco frecuente (13/100 000 habitantes/año en España), de modo que sólo un número limitado de especialistas tendrá la posibilidad de adquirir una experiencia amplia. El tratamiento debe reservarse a unidades especializadas que dispongan de personal suficiente y bien entrenado que garantice la atención que se precisa en estos casos.

DM 1 en tratamiento

A partir de los 3-5 años del diagnóstico las necesidades de insulina suelen estabilizarse. Más del 90% de los pacientes requieren entre 0,6-0,9 U/kg, aunque algunos superan la dosis de 1,0 U/kg de peso y día y no es excepcional que otros se controlen con menos de 0,4 U/kg de peso y día. Cuando no existe reserva pancreática, estos pacientes más sensibles a la insulina suelen ser los que mayores dificultades tienen en el ajuste de dosis. A menudo las oscilaciones de la glucosa pueden ser muy importantes, con alternancia varias veces en un día de cifras de 40 mg/dL (2,22 mmol/L) con otras de 400 mg/L (22,2 mmol/L) como se comprueba en los registros con sensores de glucosa (fig. 10-6). No siempre es fácil explicar por qué algunos pacientes son mucho más difíciles de regular metabólicamente, aunque frente a estas situaciones lo más aconsejable es asegurarse primero que: a) los HC de la dieta están bien cuantificados, ya que en las equivalencias calculadas «a ojo» los errores pueden ser del 50% o más en el contenido; b) los algoritmos en el ajuste de insulina son apropiados (v. más adelante); c) la técnica de inyección es apropiada; d) la insulina se inyecta en lugares adecuados sin zonas de lipohipertrofia, y e) no existen graves problemas

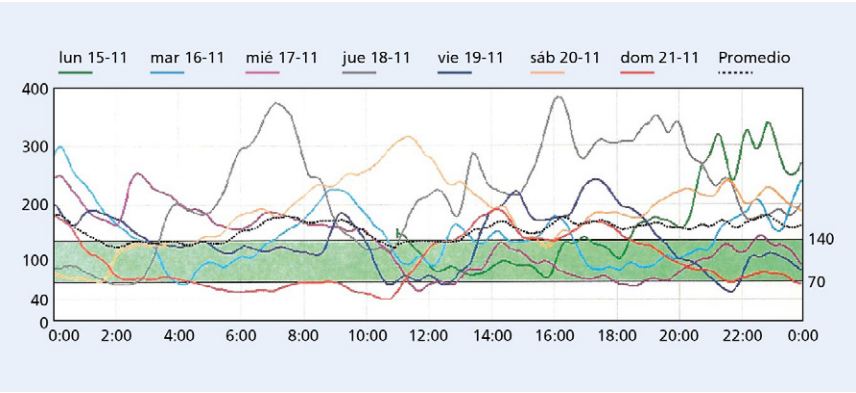


Figura 10-6 Registro continuo de glucosa en seis días consecutivos obtenido con el dispositivo *IPro-2* en un paciente con diabetes tipo 1. Obsérvese la notable variabilidad día a día y dentro de un mismo día.

emocionales, ya que el efecto nocivo del estrés agudo y crónico sobre el control metabólico de la diabetes es indiscutible.

En los pacientes con DM 1 de más de 5 años de evolución raramente existe secreción residual, de modo que toda la responsabilidad recae sobre el tratamiento de sustitución y su ajuste mediante el autoanálisis de la glucosa. Los mejores resultados se obtienen con la inyección múltiple convencional (3-6 inyecciones diarias) o con la infusión s.c. continua. La elección de la pauta de insulina, las dosis y su ajuste deben ser consecuencia de un consenso entre el equipo terapeuta y el paciente y se requiere tiempo, orden y disciplina para mejorar los resultados. La dosis de glargina, generalmente administrada por la noche, debe ajustarse retrospectivamente según la glucemia basal (idealmente entre 80 y 130 mg/dL [4,44 y 7,22 mmol/L]), mientras que las insulinas de acción rápida se ajustan en función de la glucemia preprandial. En este caso se calcula un índice de sensibilidad a la insulina (1800/dosis total en caso de análogos rápidos o 1500/dosis total en caso de insulina regular) para el ajuste. Si por ejemplo el índice es 50, significa que por cada 50 mg/dL (2,78 mmol/L) que la glucosa exceda el objetivo (usualmente 100-120 mg/dL [5,55-6,66 mmol/L]) se precisa una unidad más de insulina en la comida.

Infusión continua de insulina («bombas»)

Estos aparatos consisten en un motor de precisión con un émbolo que empuja un reservorio de insulina que está permanentemente conectado al tejido celular subcutáneo mediante un catéter. La bomba infunde una cantidad continua denominada línea de base, que se puede graduar en intervalos de 0,05 U/h. La línea de base varía notablemente de 0,3-0,4 U/h para los más sensibles a 1,2-1,5 U/h los menos, y puede mantenerse fija o fragmentarse a intervalos horarios, lo que es especialmente útil para controlar el «fenómeno del alba», según el cual la glucemia tiende a elevarse espontáneamente las últimas horas de la madrugada. Además de la línea de base, la bomba dispone de los «pulsos», de modo que en el momento de las comidas infunde dosis suplementarias. Normalmente, el 45%-55% de la insulina se consume en la línea de base y el resto en los pulsos. Se utilizan análogos de acción rápida. El porcentaje de pacientes que usa estos sistemas es relativamente limitado, aunque su difusión en España ha sido notable en los últimos años. Los usuarios se deben comprometer a controlar las glucemias en el domicilio con una frecuencia 4 veces/día y han de estar bien entrenados en su manejo y en el ajuste de dosis. Las disminuciones obtenidas en la cifra de HbA_{1c} suelen ser modestas, de alrededor del 1%. Los beneficios más evidentes son la reducción en la variabilidad de las glucemias y, sobre todo, la disminución de hipoglucemias graves. Los pacientes refieren en general elevada satisfacción por la flexibilidad horaria que les permite. Uno de los principales problemas relacionados con las bombas de insulina es el aumento de prevalencia de cetoacidosis, que se produce como consecuencia de interrupciones en la administración de la insulina, en general nocturnas. Los usuarios de bombas no tienen un depósito de insulina subcutánea, como sucede en la administración convencional, de modo que en caso de interrupción del flujo la producción de cuerpos cetónicos se activa más deprisa. Las unidades de diabetes que incorporan programas de bombas de infusión en su oferta terapéutica deben disponer de asistencia continua y teléfono permanente para asegurar una atención apropiada.

Diabetes tipo 2

Con algunas excepciones, la mayoría de estos pacientes tienen reserva insular pancreática, lo que suele condicionar relativa estabilidad de la diabetes y permite el tratamiento con dos dosis diarias de insulina intermedia o de mezclas prefijadas, que suelen inyectarse antes del desayuno y de la cena. La dosis inicial debe ser baja, alrededor de 0,3-0,4 U/kg de peso y repartida en 2/3 partes antes del desayuno y 1/3 antes de la cena (p. ej., 24-0-12) que se ajusta posteriormente en función de la evolución. La sensibilidad a la insulina es muy variable, de modo que algunos pacientes se pueden compensar con poca dosis y otros precisan hasta 2-3 U/kg de peso. Las pautas con dos dosis de insulina intermedia precisan un suplemento alimentario a media mañana, ya que de otro modo se suelen presentar hipoglucemias antes del almuerzo. Algunos pacientes pueden conseguir compensación aceptable con una sola dosis de insulina glargina al día, que suele inyectarse por la noche, combinada con metformina, y a veces otros antidiabéticos orales, dos veces al día. La práctica clínica de los últimos años avala la eficacia de este procedimiento, con el que se consiguen controles metabólicos aceptables sin aumentos tan importantes de peso como con insulina sola (en este sentido, la insulina detemir se asocia a menores incrementos de peso que la demás insulinas). Los mejores candidatos a este tratamiento combinado son los pacientes diabéticos con sobrepeso previamente tratados con hipoglucemiantes, que tienen glucemias basales elevadas y aceptables el resto del día.

Desde un punto de vista terapéutico, es más útil diferenciar a los pacientes diabéticos según su *grado de reserva pancreática* en lugar de distinguirlos como DM 1 y DM 2. A efectos prácticos, deben considerarse pacientes sin reserva a los casos de DM 1 de más de 5 años de evolución y a los de DM 2 que presentan rasgos clínicos propios de los primeros, como tendencia a la cetosis o pérdida espontánea e importante de peso. En estos casos y en los que la reserva está amenazada a corto plazo como en los primeros años de la DM 1, la inyección múltiple o infusión continua se han impuesto con ventaja. En las situaciones en que existe reserva, la elección de la terapéutica dependerá a menudo de factores no biológicos. Desde un punto de vista clínico pueden distinguirse varios supuestos:

- Personas relativamente jóvenes (30-50 años) no obesas: considerar la insulina en primera instancia si el control metabólico no es óptimo con dieta sola. En estos casos, la historia natural de la diabetes hace prever un deterioro progresivo de la secreción endógena y lo más probable es que terminen por tratarse con inyección múltiple como en la DM 1.
- Individuos de edad avanzada, especialmente si viven solos: antidiabéticos orales como primera elección siempre que las condiciones metabólicas lo permitan (mantenimiento de un peso

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

normal, hiperglucemias moderadas, ausencia de síntomas clínicos importantes).

- Individuos obesos: la elección no es fácil y a menudo poco satisfactoria. La RI de los obesos obliga a utilizar dosis elevadas de insulina si se toma esta opción para corregir la hiperglucemia, lo que da lugar a más lipogénesis y posible aumento del riesgo cardiovascular. Las sulfonilureas plantean un inconveniente similar ya que su uso también comporta hiperinsulinismo. La metformina es sin duda el fármaco de primera elección, ya que reduce el hiperinsulinismo y tiene en algunos casos efecto anorexígeno. En los últimos años, la pioglitazona, en asociación a biguanidas y eventualmente sulfonilureas, ha representado una alternativa interesante aunque muy controvertida. Las últimas incorporaciones al arsenal terapéutico de la RI son las incretinas (exenatida y liraglutida) y los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina) que se discutirán más adelante. En todo caso, si se considera necesario el uso de insulina en diabéticos obesos debe asociarse a recursos terapéuticos que combatan la RI, los más importantes de los cuales son la pérdida de peso y el ejercicio físico, seguidos por la metformina y las incretinas.

Complicaciones de la insulinoterapia

Hipoglucemia

El ajuste de la insulina es complejo porque depende de muchas variables, de modo que si se desea mantener glucemias cercanas a la normalidad, las hipoglucemias son frecuentes y poco menos que inevitables. Debe hacerse lo posible para prevenirlas, pero sobre todo para reconocerlas y tratarlas de forma eficaz y temprana, de modo que se eviten las que requieren colaboración de otras personas (0,3-1 episodios/paciente y año en DM 1 según las series). En la práctica, la hipoglucemia se produce cuando el paciente retrasa el horario de una ingesta, realiza un ejercicio físico no habitual o la dosis de insulina y su ingesta en hidratos de carbono no están bien equilibradas. Las hipoglucemias debidas a un análogo de acción rápida se producen en general entre 1-2 h después de la inyección, las debidas a insulina regular entre 2-4 h y las ocasionadas por insulinas retardadas al cabo de unas 4-6 h, aunque esta regla falla a menudo porque se solapan los efectos de una dosis de insulina con la anterior. En caso de ejercicio físico, el consumo muscular de glucosa se produce no sólo durante su práctica, sino también algunas horas después, especialmente en individuos no entrenados. Esta eventualidad debe tenerse en cuenta cuando el ejercicio es al final del día, por el riesgo de hipoglucemia nocturna. El cuadro clínico de la hipoglucemia y su fisiopatología se describen en el capítulo correspondiente. El riesgo de muerte por coma hipoglucémico parece muy bajo, si bien la posibilidad de lesiones cerebrales y arritmias cardíacas en adultos y déficit cognitivos por hipoglucemias repetidas en niños está bien documentada. La muerte súbita nocturna es más frecuente en diabéticos que en la población general y la hipoglucemia, que puede ser responsable de trastornos del ritmo cardíaco, parece tener una evidente responsabilidad. Además, la hipoglucemia está involucrada con cierta frecuencia en accidentes de automóvil sufridos por conductores diabéticos.

El mejor tratamiento de la hipoglucemia es su prevención y, por consiguiente, es necesario ajustar los horarios de alimentación, suplementar la dieta cuando se realizan ejercicios físicos extraordinarios y llevar un autocontrol regular. Es conveniente también que familiares y compañeros de trabajo conozcan las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia, así como el modo de tratarlas. Las personas que conviven con el paciente deben estar prevenidas frente a las alteraciones de conducta que se presenten de forma inexplicable y que se deben a la neuroglucopenia. Si la hipoglucemia es leve y se presenta en el domicilio se debe adelantar la hora de la comida e iniciar esta por un alimento rico en hidratos de carbono de fácil absorción, como la fruta. Si la hipoglucemia es más acusada o se presenta fuera del domicilio, hay que ingerir 15 g de azúcar (2-3 terrones, 150 mL de bebida de cola o zumo de naranja).

La prontitud en el tratamiento es de suma importancia, no sólo para prevenir riesgos derivados del empeoramiento de los síntomas, sino sobre todo para preservar la integridad de la respuesta adrenérgica, ya que si la reserva de adrenalina se consume en una disminución prolongada de la glucosa, el riesgo de una hipoglucemia grave en las próximas horas está claramente aumentado. Si existe pérdida de conocimiento, no debe intentarse la ingesta oral por el riesgo de aspiración, sino que se ha de proceder a la administración de glucosa hipertónica i.v. (habitualmente, 50 mL de glucosa al 50%) o la administración de 1 mg de glucagón i.m. o s.c. que es extraordinariamente eficaz. La inyección puede repetirse a los 15 min si la primera dosis ha sido inefectiva.

Alergia a la insulina

Es muy rara, especialmente desde que las insulinas humanas han desplazado a las de origen animal. Puede ser de hipersensibilidad retardada o inmediata. La primera se manifiesta entre la primera y la cuarta semana después de iniciado el tratamiento y sus síntomas consisten en una sensación urente en el lugar del pinchazo, seguida al cabo de unas horas de un eritema pruriginoso de unos centímetros de diámetro. Cada lesión desaparece en el curso de un día y, sin dejar de administrar la insulina, el fenómeno se autolimita en pocas semanas. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata con alergia sistémica son muy raras y consisten en la aparición de urticaria, exantema, prurito y parestesias y la posibilidad de reacción generalizada y angioedema. La posibilidad de *shock* anafiláctico es excepcional y la bibliografía recoge casos muy aislados. Aunque alrededor del 10% de los casos son falsos positivos, las pruebas intradérmicas (insulina diluida 1:10) permiten comprobar la naturaleza alérgica de las lesiones cutáneas: la aparición de lesión en los primeros 60 min indica hipersensibilidad inmediata, mientras que si se produce a las 6-24 h, la hipersensibilidad es retardada. La IgE está elevada en pacientes con prueba cutánea positiva. Según la gravedad del cuadro, deben emplearse antihistamínicos o cortisona, aunque en casos graves es necesario recurrir a complicados programas de desensibilización mediante diluciones crecientes de insulina.

Problemas locales

Además de la alergia ya mencionada, otros problemas locales son la lipoatrofia y la lipohipertrofia. Las infecciones son excepcionales con la inyección s.c., porque la insulina se asocia con una solución antiséptica en el excipiente. En usuarios de bombas, los abscesos sépticos cutáneos no son excepcionales. Su posibilidad se reduce al mínimo si se cambia con frecuencia el punto de inyección del catéter. La lipohipertrofia consiste en la aparición de tumores adiposos provocados por el efecto lipogénico y mitogénico de la insulina. Es más frecuente en niños, especialmente cuando se inyectan siempre en el mismo lugar. Es importante prevenirla porque la absorción de insulina en estas zonas está muy alterada. La lipoatrofia es actualmente una rareza histórica que consistía en la desaparición del tejido celular subcutáneo en los lugares de inyección de la insulina y se debía probablemente a impurezas en las insulinas de origen animal.

Edema insulínico

Constituye una complicación benigna, autolimitada, no infrecuente pero que se reconoce pocas veces. En pacientes tratados por una cetoacidosis y, en general, en casos en los que se ha mejorado bruscamente su mala compensación (p. ej., al inicio del tratamiento con insulina) puede asistirse a los pocos días a la aparición de edemas generalizados, de grado variable, que afectan sobre todo la región maleolar y la cara y se acompañan de oliguria, junto con un aumento de peso en pocos días. El trastorno suele desaparecer en forma espontánea, si bien en ocasiones es aconsejable la reducción de la sal en la dieta y la administración de un diurético. Se supone que es consecuencia del efecto directo que ejerce la insulina al aumentar la reabsorción tubular de sodio. La presbiopía insulínica es una expresión local, localizada en el cristalino, del mismo fenómeno. Aparece en circunstancias clínicas semejantes y ocasiona una brusca dificultad para la acomodación. El trastorno es benigno y desaparece espontáneamente.

AUTOANÁLISIS DE LA GLUCEMIA. MONITORIZACIÓN CONTINUA

La determinación casi instantánea y frecuente de la concentración de glucosa en sangre ha hecho posibles ajustes terapéuticos impensables hace algunos años y es en buena medida responsable de la mejora del pronóstico de la DM 1. El autoanálisis domiciliario de la glucemia

(ADG) en pacientes sin reserva pancreática requiere en general la práctica de tres o más determinaciones diarias (en embarazadas suelen proponerse 7-10) para que sea realmente eficaz, aunque no siempre el objetivo del ADG es la normoglucemia estricta, sino simplemente la prevención de hipoglucemias nocturnas o la identificación de síntomas dudosos. La interpretación de los datos procedentes del ADG y el ajuste de la dosificación de insulina son empíricos y los distintos algoritmos propuestos no se han validado científicamente, de modo que cada unidad de diabetes tiene en cierta manera sus propias reglas. Es indudable que se requiere tiempo, experiencia, orden y entusiasmo para conseguir disminuir la HbA_{1C}, y no se debe perder de vista que el ajuste de dosis de insulina es un proceso continuo. Existen muchos programas informáticos proporcionados por los fabricantes de aparatos lectores de glucemia, pensados para ayudar a la manipulación e interpretación de datos. La mayoría son poco útiles por su excesiva complejidad y lentitud. El uso generalizado del ADG no necesariamente garantiza la reducción de complicaciones, prevención de hipoglucemias o mejora de calidad de vida, aunque sin duda ha incidido en la reducción progresiva de la cetoacidosis en los últimos 25 años.

A pesar del empirismo citado, deben hacerse algunas consideraciones: a) si existen discrepancias entre la HbA_{1c} y los datos del ADG, debe investigarse la causa (p. ej., con un monitor continuo de glucosa) antes de realizar cambios; b) cuando la variación de la glucemia en el mismo momento del día es grande (amplia desviación estándar) es necesario practicar un considerable número de lecturas antes de juzgar el efecto de los cambios introducidos; c) concentraciones dispares de glucosa y mal control se pueden deber a dosis excesivas; d) la glucemia más difícil de controlar es generalmente la de la mañana; por consiguiente, los esfuerzos deben dirigirse primero en este sentido, ya que cuando se consiguen glucemias aceptables antes del desayuno, el resto del día suele ser bueno; e) la pauta de glargina más análogo de acción rápida es la idónea cuando se desea control óptimo, y f) los cambios de insulina son ensayos y la experiencia adquirida se debe poder aplicar a otros pacientes o situaciones, de modo que es importante el registro cuidadoso de los cambios introducidos.

La glucosuria domiciliaria no se debe utilizar como monitorización, aunque puede ser un método útil en casos particulares, por ejemplo en un paciente de edad avanzada tratado con hipoglucemiantes en el que sólo se desea evitar problemas metabólicos derivados de la hiperglucemia intensa.

Los *sensores de glucosa* pretenden la lectura continua de la glucosa sin punción digital. Los totalmente incruentos *(Pendra, Gluco-Watch)* han fracasado hasta ahora porque la fiabilidad es baja. Los cruentos *(CGMS, Dexcom, Freestyle Navigator, IPro-2)* permiten una lectura continua fiable durante períodos de hasta 7-10 días mediante la inserción de un pequeño electrodo bajo la piel. Existen básicamente dos tipos, uno con lectura a tiempo diferido que es útil para estudios de tendencias en un determinado individuo (fig. 10-7) y otro en tiempo real (fig. 10-8) pensado para el ajuste continuo de la insulina con tratamiento convencional intensificado. Estos sistemas con pantalla abierta pueden combinarse con una bomba de insulina (fig. 10-9). La experiencia con sensores ha enseñado que con frecuencia el comportamiento «día a día» es relativamente parecido (lo que hace posible la introducción eficaz de cambios terapéuticos) y que las hipoglucemias nocturnas son frecuentes y no siempre reconocidas (fig. 10-10).

EJERCICIO FÍSICO

La actividad física regular es un componente esencial en el tratamiento de las personas diabéticas, en particular en la DM 2, y aunque su recomendación por parte de los médicos es una práctica generalizada suele ser imprecisa porque raramente se concretan el cómo, el cuánto y el cuándo, los cuales dependen de la aptitud física y el estado cardiovascular del paciente. Recuérdese que muchos pacientes sedentarios con sobrepeso pueden controlar la hiperglucemia sólo con dieta y actividad física regular, aunque esta se limite a andar (en este sentido la ADA recomienda el uso de podómetros para controlar los pasos caminados a lo largo del día que deberían ser de unos 10 000).

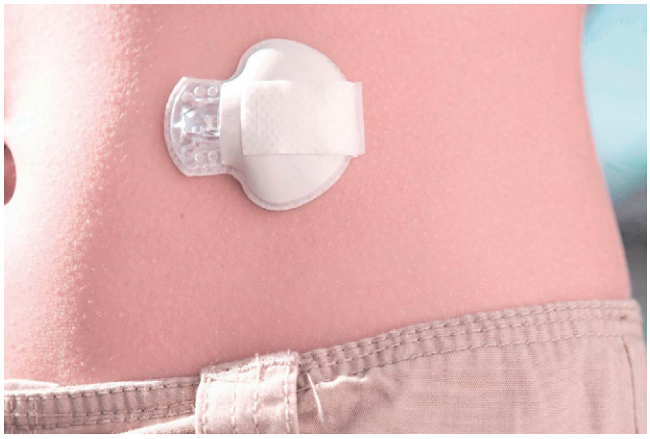


Figura 10-7 Dispositivo *IPro-2* insertado para registro «ciego» continuo de glucosa a tiempo diferido.



Figura 10-8 Dispositivo *Dexcom* con lectura a tiempo real.

Las características generales de la actividad física deberían ser: aeróbica, submáxima, de grandes masas musculares y con una frecuencia y regularidad especificadas. La recomendación básica (evidencia A en la MBE) es practicar 150 min a la semana de ejercicios aeróbicos de intensidad moderada (máximo 70% de la frecuencia cardíaca máxima) repartidos en tres o más días. Se ha demostrado que el ejercicio regular mejora el control de la glucosa, reduce los riesgos cardiovasculares, contribuye a la pérdida de peso y mejora la sensación de bienestar. Además, el ejercicio regular puede prevenir la DM 2 en individuos con alto riesgo.

En personas con DM 1 y en general en insulinopénicos, el efecto del ejercicio agudo es distinto según se trate de pacientes bien o mal controlados. En pacientes bien controlados, el ejercicio promueve la captación celular de glucosa por el músculo (en particular en la fase de recuperación) y, por tanto, determina una disminución progresiva de la glucemia, que es más importante cuanto mayor es el ejercicio y más elevada la insulinemia del momento. En cambio, en situación de hiperglucemia y concentraciones plasmáticas bajas de insulina el ejercicio provoca un aumento rápido de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres, incrementos importantes de las hormonas de contrarregulación, aumento de la gluconeogénesis e incapacidad del músculo para retirar glucosa, todo lo cual da lugar a que en estas circunstancias la glucemia aumente todavía más.

Si la compensación de la diabetes es buena, el ejercicio se debe compensar con suplementos dietéticos que contengan HC de absorción rápida y, en ocasiones, además es conveniente reducir la dosis

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Figura 10-9 Bomba de infusión de insulina Veo® (monitorización continua de glucosa con mecanismo de suspensión automática de infusión de insulina) acoplada a un sensor de glucosa en tiempo real.

previa de insulina. Siempre que sea posible, el ejercicio debería llevarse a cabo en el período posprandial tardío, relativamente alejado de la última dosis de insulina. Es importante recordar que cuando el ejercicio es esporádico en personas no entrenadas, la hipoglucemia puede ser tardía, hasta 8-12 h después. La práctica de deportes en personas con DM debe someterse a las mismas consideraciones que se hacen para la población general, pero sin olvidar que algunos suponen un riesgo especialmente elevado, como el submarinismo, la navegación en solitario, el pilotaje de avionetas o la escalada, en los cuales la hipoglucemia puede comprometer la vida propia y la de los demás.

FÁRMACOS DISTINTOS DE LA INSULINA

Según su mecanismo de acción se pueden clasificar en: a) *secretagogos de insulina,* que estimulan principalmente la secreción endógena de insulina, como las sulfonilureas (SU) y las glinidas, de acción corta y rápida; b) fármacos *sensibilizadores de la acción de la insulina,* como las biguanidas y las glitazonas, que mejoran la utilización tisular de la insulina en los tejidos sensibles a la misma; c) fármacos que *modifican la absorción de los hidratos de carbono,* como los inhibidores de las α-glucosidasas, que reducen la hidrólisis de algunos hidratos de carbono y enlentecen el proceso absortivo, y d) fármacos que *actúan a diversos niveles* como las incretinas, los inhibidores de la DPP-4 y la pramlintida, o amilina sintética.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas (SU) estimulan la secreción endógena de insulina, pero no su síntesis. Además, aumentan la sensibilidad de las células β para secretar insulina en respuesta a las concentraciones de la glucemia existentes y se les atribuye efectos extrapancreáticos sobre los tejidos sensibles a la insulina, como la mejoría en la utilización tisular de la misma a través de su efecto sobre el receptor y posreceptor. Para que las sulfonilureas puedan actuar es necesario que esté conservada la secreción endógena de insulina. Se muestran más eficaces en pacientes en los que previamente se había conseguido un buen control metabólico con tratamiento dietético sólo, y cuando el tiempo de evolución de la enfermedad es inferior a 5 años. Inicialmente, responden al tratamiento el 70%-80% de los pacientes y se producen aproximadamente un 7%-10% de fallos secundarios anuales. Si se utilizan con las dosis de máxima eficacia todas presentan efectos parecidos en la reducción de la glucemia, lo que se traduce en descensos de la HbA_{1C} del 1%-2%, aunque en monoterapia sólo un 25% de los pacientes tratados alcanza valores de HbA_{1c} inferiores al 7%. Se pueden prescribir en combinación con insulina o con otros fármacos que tengan un mecanismo de acción distinto pero complementario y sinérgico, como sería el caso de la metformina y las glitazonas.

Las sulfonilureas de acción corta y media deberían administrarse 30-60 min antes de las principales comidas, con lo que su absorción mejora y son más eficaces. Se recomienda no utilizar *clorpropamida* (por el riesgo de hipoglucemias graves y prolongadas y de hiponatremia) y priorizar la utilización de sulfonilureas de actividad corta-media como *tolbutamida, gliclacida y glipicida,* respecto a las de vida media más larga como la *glibenclamida,* sobre todo en pacientes de edad avanzada. En la tabla 10-14 se citan los nombres comerciales, las dosis y las características de las principales SU. Sus principales efectos secundarios están relacionados con el aumento sostenido de la insulinemia, con la consecuencia del aumento de peso secundario al efecto anabólico de la insulina y el riesgo de hipoglucemia, que es mayor con las sulfonilureas de acción larga o muy larga (glibenclamida o clorpropamida), sobre todo en ancianos, desnutridos, alcohólicos, individuos con función renal alterada o insuficiencia hepática importante y cuando se asocian a fármacos que potencien su efecto.

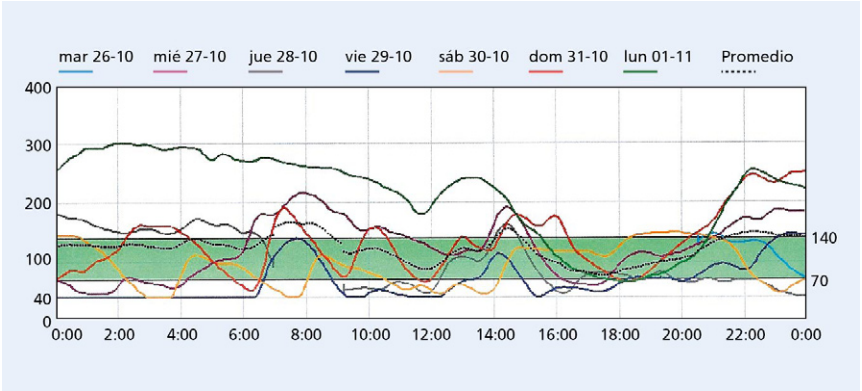


Figura 10-10 Registro continuo de glucosa en seis días consecutivos obtenido con el dispositivo *IPro-2* en un paciente con diabetes tipo 1. Obsérvese que existen varios períodos de hipoglucemia relativamente prolongados, diurnos y sobre todo nocturnos.

Tabla 10-14 **Relación de las sulfonilnureas disponibles en el mercado farmacéutico español**

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN (mg/COMPRIMIDO)	DOSIS DIARIA (mg)			N.º TOMAS DIARIAS
			INICIAL	MEDIA	MÁXIMA	
Glipicida	Minodiab Glibenese	5	2,5-5	5-12	20-40	1-3
Gliclacida	Diamicrón	80	40	80-240	320	1-3
Gliquidona	Glurenor	30	15,3	30-60	120	1-3
Glibenclamida	Euglucón 5 Daonil Norglicem	5	2,5-5	5-10	20	1-3
Glisentida	Staticum	5	2,5	5-15	20	1-3
Glimepirida	Amaryl Roname	2-4	1	2-4	6	1-3
Clorpropamida	Diabinese	250	125-250	125-550	500	1

Las hipoglucemias graves y las originadas por dosis elevadas de SU son criterio de derivación al hospital y observación clínica durante 24-48 h. En relación con su uso se debe recordar: a) empezar siempre con una dosis baja y aumentarla progresivamente cada 1-2 semanas, si es preciso; b) utilizar inicialmente sulfonilureas de actividad corta-media (gliclacida, glipicida, gliquidona); c) no prescribirlas si existe insuficiencia hepatocelular importante o si la creatinina es superior 1,5 mg/dL (132,6 mmol/L) salvo *gliquidona* que tiene eliminación hepática y no renal; d) la posibilidad de interacciones farmacológicas que potencien el efecto hipoglucemiante (tabla 10-15), y e) el riesgo de la asociación con alcohol. Los otros efectos secundarios de las sulfonilureas son poco frecuentes (2%-5%), los más comunes trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, molestias epigástricas). También se han descrito alteraciones hematológicas (anemia hemolítica, trombopenia, agranulocitosis), alteraciones hepáticas (enzimáticas, ictericia colestásica, hepatitis granulomatosa, esteatosis no alcohólica), reacciones cutáneas como la fotosensibilidad y el efecto «disulfirán» (enrojecimiento facial y taquicardia en relación con la ingesta de alcohol) en pacientes tratados principalmente con clorpropamida y tolbutamida. Además, conviene recordar que las sulfonilureas potencian el efecto de dicumarínicos y barbitúricos. Finalmente, se debe destacar el probable efecto negativo de la unión de algunas SU a los canales de K de las células musculares cardíacas y el endotelio vascular, lo que teóricamente disminuiría el desarrollo de procesos protectores frente a la isquemia miocárdica. En estudios epidemiológicos se ha comprobado asociación positiva entre SU y riesgo cardiovascular, salvo para la gliclacida. Gracias a la introducción de nuevos fármacos como las incretinas y los inhibidores de la DPP-4 y a la definitiva rehabilitación de la metformina, las SU no deberían ser consideradas fármacos de primera elección en el tratamiento de la DM 2.

Biguanidas

La *metformina* fue extremadamente controvertida desde los años setenta hasta mediados de los noventa sobre la base de un estudio mal diseñado como fue el UGDP. La definitiva bondad de la metformina ha venido refrendada por otros estudios, uno de los más potentes el UKPDS (1998). La metformina no suele producir hipoglucemia a menos que se asocie a otros fármacos hipoglucemiantes o a cantidades abusivas de alcohol. No estimula la secreción pancreática de insulina, pero su mecanismo íntimo de acción no se conoce completamente. Su principal efecto es extrapancreático, lo que mejora la acción de la insulina y favorece el consumo celular de glucosa. También disminuye la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas, con lo cual decrece la producción de glucosa nocturna en ayunas y posiblemente disminuye la absorción intestinal de glucosa, así como el apetito. La metformina actúa sobre el metabolismo de los lípidos con disminución de los triglicéridos (15%-45%) y el LDL-colesterol (10%) y aumento modesto del HDL-colesterol. Además mejora la actividad fibrinolítica, reduce el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), de modo que todos estos efectos inciden positivamente sobre el síndrome plurimetabólico de RI y riesgo cardiovascular asociado. El inicio de acción no es inmediato y su efecto sobre la glucemia no se suele manifestar hasta 2-3 semanas después de iniciado el tratamiento, lo cual es importante tener en cuenta para realizar el ajuste de dosis. Su principal indicación es la DM 2 asociada a obesidad, aunque también se muestra eficaz en pacientes sin exceso ponderal. Paradójicamente, la metformina, que estuvo prohibida por la FDA durante cerca de 20 años, desde 2006 es considerada como el primer abordaje farmacológico en la DM 2 por el consenso ADA-EASD. En el estudio UKPDS se demostró un efecto sobre el control glucémico similar al de SU e insulina, pero con el valor añadido de un menor incremento de peso y menos riesgo de hipoglucemias.

La metformina está contraindicada en la insuficiencia renal (creatinina superior a 1,5-2,0 mg/dL; [132,6-176,8 µmol/L]), durante el embarazo (con reservas) y la lactancia, y en presencia de enfermedades que condicionen un riesgo de hipoxia tisular como las cardiovasculares o respiratorias agudas o crónicas. Tampoco se debe prescribir en presencia de insuficiencia hepatocelular y su uso no es aconsejable en personas que tienen un consumo de alcohol superior a los 50 g/día. Debe suspenderse en caso de enfermedades intercurrentes graves de cualquier tipo, cirugía mayor y exploraciones radiológicas con contraste i.v. Los efectos secundarios más frecuentes están en relación con el tracto gastrointestinal y los padecen un 20%-30% de los tratados. Produce flatulencia, malestar abdominal, náuseas, diarrea y sabor metálico. Esta mala tolerancia digestiva puede mejorar si se administra con las comidas y se inicia el tratamiento con dosis bajas. En el 5%-10% de los casos, los efectos adversos obligan a la suspensión del tratamiento. El tratamiento prolongado con metformina se asocia a una discreta disminución de la absorción de vitamina B_{12} y de folatos, en un 10%-30% de los pacientes. Aunque muy raro, el efecto adverso más grave es la acidosis láctica, que puede evitarse en gran medida si se hace una adecuada selección de los pacientes.

Tabla 10-15 **Interacciones farmacológicas con las sulfonilureas**

POTENCIAN LA ACCIÓN HIPOGLUCEMIANTE	DISMINUYEN LA ACCIÓN HIPOGLUCEMIANTE
Alcohol (ingesta aguda), alopurinol, AAS, betabloqueantes, cloranfenicol, dicumarínicos, fenilbutazona y derivados, fibratos, guanetidina, halofetano, IMAO, metformina, buformina, pirazolonas y derivados, pioglitazona, probenecid, rosiglitazona, salicilatos a dosis altas, sulfamidas, sulfapirazona	Alcohol (ingesta crónica), acetazolamida, ácido nicotínico, betabloqueantes, glucocorticoides, diazóxido, diuréticos, adrenalina, estrógenos, fenitoína, glucagón, indometazina, isoniazida, rifampicina, tiroxina

AAS: ácido acetilsalicílico; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa.

Inhibidores de las α-glucosidasas

Acarbosa y *miglitol* son las más difundidas, aunque existen otras. Se trata de seudotetrasacáridos de origen microbiano que inhiben de forma competitiva y reversible la actividad de las α-glucosidasas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

intestinales, enzimas responsables de la digestión de los HC complejos y de los disacáridos para convertirlos en monosacáridos absorbibles. El principio activo se absorbe sólo en un 5%, que se excreta por la orina; el resto se destruye por las bacterias del colon, y se elimina a través de las heces. Su vida media es de unas 3 h. El efecto principal es la disminución de la glucemia posprandial, de modo que el paciente tributario podría ser el de una DM 2 que con dieta como único tratamiento tiene una glucemia basal moderadamente elevada y franca hiperglucemia posprandial. No produce hipoglucemia, por lo que se trata de un fármaco seguro, que se tendrá en cuenta sobre todo en diabéticos de edad avanzada. En caso de terapia combinada (insulina o sulfonilureas y acarbosa), el azúcar común (sacarosa) es poco efectivo para tratar la hipoglucemia, ya que su absorción está lentificada por la acarbosa. Debe administrarse glucosa (refrescos azucarados, glucosport o glucosmón, por vía oral). Sus efectos secundarios son flatulencia, meteorismo y, ocasionalmente, dolor abdominal y diarrea. A dosis muy altas puede originar elevaciones de las transaminasas. Los antiácidos, las resinas hipolipemiantes, las enzimas digestivas y el carbón vegetal disminuyen el efecto de la acarbosa. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (25-50 mg antes de la comida y cena) y aumentarlas progresivamente hasta 300 mg/día (100 mg antes de cada una de las tres comidas principales), aunque los resultados no parecen mejorar con más de 200 mg/día y se observan al cabo de unos 3 meses después de haber comenzado el tratamiento. La eficacia de estos fármacos en población no seleccionada de pacientes con DM 2 es de una relevancia clínica marginal.

Glinidas

La *repaglinida* (Novonorm®) tiene un mecanismo de acción secretagogo de acción rápida que actúa sobre la primera fase de liberación de insulina, en respuesta al estímulo de la glucosa de los alimentos. La absorción es rápida y alcanza las máximas concentraciones hemáticas aproximadamente en 60 min. Tiene una vida media plasmática de 1 h, se metaboliza en el hígado, se elimina casi exclusivamente por vía biliar y sus metabolitos carecen de efecto hipoglucemiante. Este perfil farmacocinético parece proporcionar a este nuevo principio activo una buena seguridad terapéutica, con un riesgo de hipoglucemia sensiblemente inferior al de las SU, especialmente en pacientes de riesgo (ancianos, deterioro de la función renal). Debe prescribirse unos 15 min antes de las comidas, con dosis que pueden oscilar entre 0,5 y 4 mg, ingeridos 2, 3 o 4 veces al día según el número de comidas diarias. La dosis máxima diaria recomendada es de 16 mg. En monoterapia, la eficacia terapéutica de repaglinida se estima en descensos de la HbA_{1C} que oscilan entre 0,6%-2%. También se puede utilizar en terapia combinada con metformina e insulina. La *nateglinida* (Starlix®) actúa de manera parecida pero con un inicio de acción más rápido y un efecto más corto sobre la secreción de insulina. De manera parecida a lo que ocurre con la repaglinida, necesita un medio plasmático rico en glucosa para actuar eficazmente, de manera que su efecto sobre la liberación de insulina desaparece cuando los valores de la glucemia se aproximan a la normalidad. Esta peculiaridad de su mecanismo de acción puede contribuir a que el riesgo de hipoglucemia sea realmente bajo (2%). La administración de 120 mg de nateglinida antes de las comidas incrementa la fase rápida de secreción de insulina y reduce los picos posprandiales de glucemia, aunque su eficacia sobre la glucemia basal e interprandial es aún menor que la repaglinida. En general, las glinidas han tenido una muy escasa repercusión terapéutica.

Glitazonas

Se llaman también *tiazolidinodionas* o agonistas PPAR-gamma. Después de la retirada de la rosiglitazona en 2010 por su posible cardiotoxicidad, la única disponible es *pioglitazona* (Actos®). Se trata de un principio activo eficaz por vía oral que pueden usarse en monoterapia, pero fundamentalmente en combinación con SU o glinidas y metformina. Su acción farmacológica precisa la presencia de insulina y se consideran fármacos «sensibilizadores» de la misma, ya que mejoran el control glucémico gracias al incremento de la sensibilidad tisular a esta hormona en tejido adiposo, muscular y hepático. Se cree que las glitazonas estimulan la expresión de los genes responsables de la producción de transportadores de glucosa (GLUT4 y GLUT1), con lo que mejoran el transporte glucídico celular. Promueven la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos, lo que ocasiona un incremento de la lipogénesis y una disminución de la lipólisis y, en consecuencia, descenso de los ácidos grasos libres (AGL) y de los triglicéridos (TG), todo lo cual contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina. La pioglitazona produce un descenso gradual de la glucemia, aunque su máximo efecto no se alcanza hasta unos 3 meses después de iniciado el tratamiento. El aumento de peso constituye el efecto secundario más común y puede ser de 0,5-1 kg/mes, principalmente durante los primeros meses de tratamiento. Se postula que las glitazonas originan una redistribución de la grasa corporal, con una disminución del tejido adiposo perivisceral abdominal (muy implicado en la resistencia insulínica y la aterogénesis) y un aumento de los depósitos de grasa subcutánea, a los que se atribuye menor participación en la resistencia insulínica. También se han descrito edemas periféricos (2%-3%), retención de líquidos, aumento del volumen plasmático, anemia normocítica, disminución de masa ósea especialmente en varones y muy recientemente aumento del riesgo de cáncer de vejiga urinaria. La eficacia de pioglitzona sobre la HbA_{1c} es indiscutible y su uso es defendido por algunos investigadores ilustres, pero su utilización clínica está en franco descenso por la sospecha de toxicidad cardiovascular. En todo caso en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca no debe ser utilizada.

Incretinas e inhibidores de la DPP-4

Las incretinas se liberan por el intestino ante la llegada de alimentos y estimulan la secreción de insulina, aumentan su síntesis y regulan la replicación de las células β e inhiben su apoptosis. Las más relevantes son GLP-1 *(Glucagon Like Peptide 1)* y el GIP *(Gastric Inhibitory Peptide).* GLP-1, además, disminuye la secreción de glucagón, enlentece el vaciado gástrico, produce sensación de saciedad y aumenta la captación periférica de glucosa. Una vez segregadas, GLP-1 y GIP son rápidamente inactivadas por la enzima DPP-4, de modo que deberían utilizarse en infusión. Para solventar esta dificultad, se han desarrollado diversos análogos como *exenatida* (Byetta®), que debe inyectarse por vía s.c. dos veces al día, y *liraglutida,* que se inyecta una vez al día y cuya comercialización parece inminente. En la actualidad, otro análogo de administración semanal se encuentra en fase de ensayo.

Los inhibidores de la DPP-4 evitan la degradación de GLP-1 y son activos por vía oral. Los más desarrollados son *sitagliptina, vildagliptina* y *saxagliptina,* que tienen una eficacia parecida y efectos secundarios en general escasos. Se administran 1-2 veces al día por vía oral, usualmente combinados con metformina (Zomarist®, Eucreas® y otros).

Pramlintida

Se trata de un derivado sintético análogo a la amilina humana, hormona neuroendocrina segregada por la célula β pancreática y que contribuye al control de la glucemia durante el período postprandial a través de la modulación del vaciado gástrico y la inhibición del pico postprandial de glucagón. Se usa en inyección s.c., tanto en DM 1 como en DM 2 y se debe administrar antes de las comidas principales. Por sí misma no produce hipoglucemia pero potencia a la insulina y sulfonilureas. En 2011 no está comercializada en España.

En la figura 10-11 se esquematiza el algoritmo del documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la DM 2.

TRASPLANTE DE PÁNCREAS

Los primeros trasplantes de páncreas entero en humanos datan de 1966 (Kelly) y desde 1978 existe un registro internacional. En la actualidad se realizan de 1500 a 2000 trasplantes/año, y en todo el mundo se habrán llevado a cabo unos 30 000 a finales de 2011. El trasplante puede ser entero o segmentario (cuerpo y cola) y generalmente se realiza a la vez que el de riñón, aunque algunos son consecutivos y otros de páncreas aislado. Los mejores resultados se obtienen con drenaje venoso a la vía portal y secreciones exocrinas abocadas al tubo digestivo en lugar de vejiga urinaria como años atrás. Los resultados han mejorado en los últimos años y la supervivencia de paciente

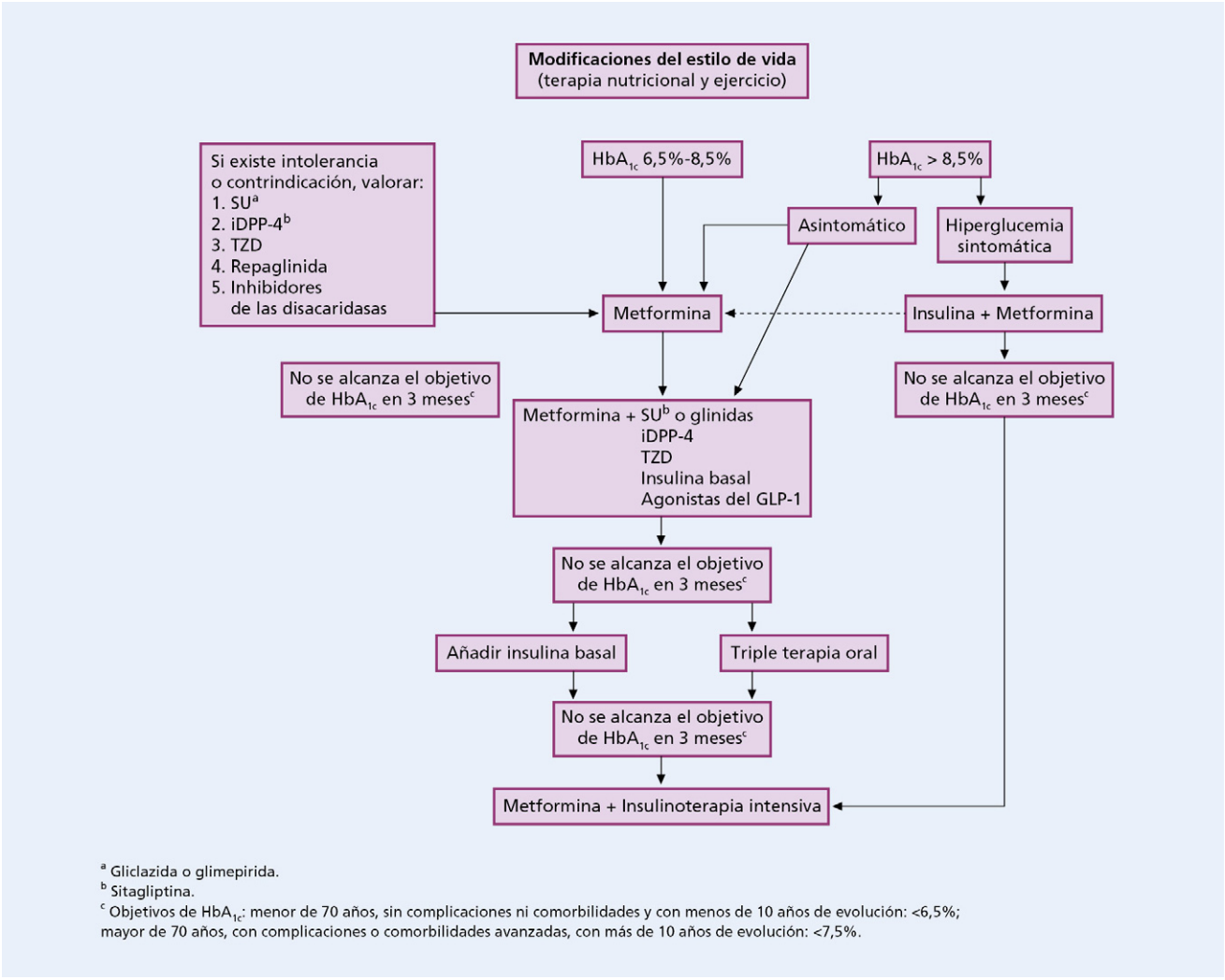


Figura 10-11 Algoritmo 2010 de la Sociedad Española de Diabetes sobre el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. GLP1: *glucagon-like peptide 1;* iDPP-4: inhibidores de la dipetidilpeptidasa 4; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidindionas. (Tomado de Av Diabetologia. 2010; 26:334.).

y de órgano para el simultáneo en el primer año son es del 95% y 85% respectivamente, y en el tercero alrededor del 90% y 65%. Las complicaciones más frecuentes son el rechazo y la trombosis vascular del injerto, así como las infecciones, especialmente las producidas por citomegalovirus. Los efectos beneficiosos del trasplante de páncreas sobre la evolución de las complicaciones de la DM son evidentes e indiscutibles en lo que se refiere a la polineuropatía y a la nefropatía incipiente, y menos en la retinopatía ya establecida y la enfermedad cardiovascular. No son infrecuentes el infarto de miocardio y los episodios de isquemia en extremidades inferiores en pacientes trasplantados.

TRASPLANTE DE ISLOTES PANCREÁTICOS

A pesar de que los trasplantes de islotes se empezaron alrededor de 1970, no fue hasta 2001 cuando los resultados clínicos mejoraron de forma notable gracias al denominado «protocolo de Edmonton» que, en síntesis, consiste en la utilización de una potente pauta inmunodepresora no diabetógena (sin glucocorticoides), una técnica depurada que permite la obtención de una cantidad suficiente de islotes en muy pocas horas (los cuales se trasplantan inmediatamente sin criopreservación ni cultivos) y una cuidadosa selección de pacientes. Con este protocolo se consiguió que un 80% de los pacientes se mantuvieran sin insulina al año del trasplante. A los 5 años, no obstante, aunque el 80% presentaban péptido C detectable, sólo el 10% se mantenían libres de las inyecciones de insulina. Los pacientes candidatos a este tratamiento, según Shapiro, son personas con DM 1 de más de 5 años de evolución previamente tratados con terapia intensiva que sufren grave labilidad metabólica, tienen incapacidad para reconocer hipoglucemias o padecen complicaciones rápidamente progresivas a pesar de los esfuerzos de optimización de control. A fecha de hoy, el trasplante de islotes debe considerarse todavía una terapia en fase experimental.

CÉLULAS MADRE

Las células así denominadas (también se ha propuesto la denominación de «troncales», que sin duda es más exacta) son pluripotenciales, y por tanto con capacidad para diferenciarse en distintas líneas celulares, incluidas las células β. Pueden ser embrionarias que derivan del blastocisto o adultas, que se han identificado en muchos órganos, y probablemente también están presentes en el páncreas humano y con seguridad en ratones en los que se ha conseguido «curar» totalmente la diabetes con células β procedentes de precursoras. Las células madre embrionarias de ratones y de humanos han sido capaces de generar células productoras de insulina, pero quedan otros muchos aspectos importantes para dilucidar, entre los más importantes el riesgo de tumores, antes de pensar en su aplicación en clínica humana. Esta técnica podría incluirse en el capítulo de terapias celulares, que al igual que las génicas (gen de la insulina, genes que inducen neogénesis de células β) se deben considerar como exclusivamente experimentales.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

EDUCACIÓN TERAPÉUTICA

El DCCT *(Diabetes Control and Complications Trial)* demostró en 1993 con una evidencia de grado A que el control óptimo de la diabetes es posible mediante la adecuada utilización de los recursos disponibles (humanos, técnicos y farmacológicos) y que previene de forma muy significativa la aparición y evolución de complicaciones en la DM tipo 1. Pocos años después el *UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)* llegó a conclusiones parecidas en la DM tipo 2. La cuestión actual no es discutir la eficacia del control óptimo sino analizar cómo conseguirlo. Multitud de estudios han coincidido en que el buen control se correlaciona con la inyección múltiple de insulina, el uso de bombas de infusión, la frecuencia de análisis domiciliarios de glucemia y la capacidad de ajustar las dosis a los HC ingeridos. Todos estos factores son conductuales, de modo que la capacidad del equipo terapeuta para obtener buenos resultados en el control metabólico (y, en consecuencia, la posibilidad de contribuir a la prevención de complicaciones) depende en gran medida de su habilidad para persuadir a los pacientes. Por tanto, y a diferencia de lo que ocurre en el tratamiento de las enfermedades agudas y una parte de las crónicas, los profesionales de la salud precisan habilidades de comunicación para conseguir cambios de actitud y de conducta en sus pacientes, ya que los conocimientos en tipos de insulina, algoritmos de ajuste de dosis, composición de alimentos, normas profilácticas para prevención de lesiones en los pies, etc., son ineficaces si no se consigue la activación del paciente. En general, estas necesidades de formación de los profesionales sanitarios no son adecuadamente cubiertas por los programas de las facultades de medicina y se confía en que cualidades innatas como el calor humano, la empatía, la vocación asistencial, etc., sean suficientes. En un mundo globalizado y cada vez más multicultural es imprescindible que los equipos de profesionales de la salud que atienden a pacientes crónicos se formen en aspectos relacionados con la pedagogía, la psicología, la comunicación y la antropología. No hacerlo supone una falta de respeto a los pacientes y una inmensa dilapidación de recursos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2010; 33(Suppl 1): S3, S4, S11, S62.

American Diabetes Association. Consensus Statement. Hyperglycemia Crisis in Adults Patients with Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1335-1343.

Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes. Alexandria: American Diabetes Association, 2009.

Herman WH, Kinmonth AL, Wareham NJ, Williams R, edits. The evidence base for diabetes care. Wiley-Blackwell, 2010.

Skyler J. Cellular Therapy for type 1 Diabetes. Has the Time Come? JAMA 2007; 297: 1599-1600.

COMPLICACIONES CRÓNICAS*

Tradicionalmente, las complicaciones crónicas de la diabetes se clasifican en microangiopáticas o complicaciones específicas de la enfermedad (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y macroangiopáticas (equivalente a la ateromatosis)

MICROANGIOPATÍA DIABÉTICA

La microangiopatía diabética se caracteriza por un engrosamiento de la membrana basal de la pared de los capilares que se presenta en forma generalizada. La relación causal de la hiperglucemia en la génesis de las complicaciones de la diabetes es evidente: los resultados del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) han confirmado la importancia de la normoglucemia en la prevención primaria y secundaria de estas lesiones. El EDIC *(Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study)* constituyó el seguimiento a largo plazo de los pacientes que intervinieron en el DCCT, lo que ratificaba la importancia del control metabólico intensivo temprano, ya que introdujo el concepto de memoria metabólica y demostró que los pacientes de la rama intensiva del DCCT, aun tras el empeoramiento de su control metabólico con los años, tenían menos propensión al desarrollo o progresión de las complicaciones que aquellos que habían seguido un tratamiento convencional aunque luego se expusieran a un tratamiento intensivo. No obstante, algunos aspectos son motivo de controversia, como el hecho de que ciertos estudios epidemiológicos revelen que alrededor del 25% de los pacientes no desarrolla complicaciones sea cual sea el grado de control. Esto significa que la glucosa no es la única causa de las complicaciones, por lo que se requieren más estudios para definir la forma en que otros factores (genética, dislipemias, hipertensión arterial, cambios hemorreológicos) condicionan su gravedad y evolución.

Complicaciones oculares

El ojo del paciente diabético puede afectarse por diversos procesos patológicos, de los cuales el más importante es la retinopatía diabética. El riesgo global de que un paciente con DM 1 pierda por completo la visión es de alrededor del 5%, aunque se halla en aumento debido al incremento en la esperanza de vida. La diabetes es la principal causa de pérdida de visión en varios países; la ceguera es 25 veces más común en diabéticos que en controles.

Retinopatía diabética

Las lesiones suelen aparecer a partir de los 10 años del diagnóstico en la DM tipo 1, mientras que en los pacientes con DM 2 hay lesiones visibles en el momento del diagnóstico hasta en el 30% de los casos, lo que significa que la enfermedad ha evolucionado varios años sin diagnóstico previo. El 90% de los diabéticos tipo 1 muestra algún tipo de retinopatía a los 15 años del diagnóstico de la diabetes y el 10% presenta signos proliferativos. La retinopatía diabética tiene en general un curso progresivo, aunque en sus primeras fases ciertas lesiones pueden remitir de forma espontánea. La retinopatía simple, de fondo o no proliferativa, consiste en la aparición de microaneurismas, pequeñas hemorragias intrarretinianas y exudados. Estas lesiones son excepcionales antes de los 5 años del diagnóstico de la DM tipo 1, mientras que se hallan en el 50% de los casos a los 10 años de antigüedad, en el 90% a los 15 y prácticamente en el 100% a los 20 años. En esta primera fase, la reducción de la agudeza visual puede ser moderada o nula, excepto cuando aparece edema de la mácula o los exudados y las hemorragias se sitúan en esta localización.

En la retinopatía diabética, los capilares presentan engrosamiento de la membrana basal, microaneurismas, degeneración de los pericitos, falta de perfusión y obstrucción. También hay aumento de la permeabilidad vascular, con escapes locales desde los microaneurismas o generalizados, que dan origen a los exudados. Puede aparecer edema retiniano, más común en el polo posterior, región de la mácula, que es también el sitio donde predominan los exudados. Si la retinopatía avanza, aparece obliteración de vasos con grandes parches de capilares acelulares que proceden de la oclusión de arteriolas terminales, aparición de nidos de microaneurismas y vasos tortuosos denominados anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMA, *intraretinal microvascular abnormalities*). El exudado blanco y algodonoso es la expresión oftalmológica de la oclusión capilar reciente. También pueden observarse hemorragias de color rojo oscuro y dilataciones segmentarias. Cuando las IRMA, las dilataciones venosas, las hemorragias retinianas y los exudados algodonosos son intensos, la retinopatía no proliferativa se considera preproliferativa o grave. La aparición de neovasos en la superficie de la retina indica el estadio proliferativo. La velocidad de crecimiento de los neovasos es variable, con ciclos de progresión y regresión, que usualmente es incompleta; se producen adherencias al vítreo y se forma un citoesqueleto. La contracción del vítreo y las proliferaciones fibrovasculares producen desprendimiento por tracción de áreas de la retina. Este mismo mecanismo de tracción puede hacer aparecer hemorragias en el vítreo.

El mecanismo por el que se produce la lesión inicial sigue sin estar bien elucidado, aunque probablemente la implicación de la hiperglucemia se produce de la siguiente manera: aumenta la producción de polioles (sorbitol), se altera la autorregulación de la microcirculación y del flujo sanguíneo y se producen cambios

*M. Ruiz, M.ª L. Ruiz Morosini

reológicos y de la coagulación, los cuales contribuyen, junto a los cierres capilares, a la isquemia retiniana. En último término es esta isquemia de la retina la que produce la liberación de factores de crecimiento (factor de crecimiento similar a la insulina y otros) que conducen a la neoformación vascular. Entre las causas que llevan a la pérdida de agudeza visual, la retinopatía proliferativa se considera la más importante en la DM 1, y el edema macular en la DM 2. La retinopatía tiende a ser más grave y prevalente en grupos de pacientes con glucemias elevadas, y el control óptimo de estas, sobre todo cuando su inicio es temprano en la evolución de la enfermedad, resulta claramente beneficioso. Además de la glucosa, se han sugerido otros factores de riesgo en la génesis de la retinopatía: hormonales (es más frecuente en los varones, y después de la pubertad y en el embarazo puede agravarse su curso), genéticos (los sujetos HLA-DR4 muestran una prevalencia superior) y la hipertensión arterial diastólica. En cambio, la miopía intensa y la hipertensión ocular actúan como protectores.

El control de la retinopatía consiste en: a) si se tiene experiencia en oftalmoscopia, práctica sistemática a los diabéticos en cada consulta, con remisión al oftalmólogo al menos una vez al año; b) aumento de la vigilancia en situaciones de riesgo, como hipertensión arterial, proteinuria y embarazo; c) si se carece de experiencia en el examen del fondo de ojo, remisión de los pacientes al oftalmólogo a partir de los 5 años del diagnóstico en la DM 1 e inmediatamente después en la DM 2; d) control metabólico lo más estricto posible; e) tratamiento de la hipertensión arterial asociada, y f) evitación de otros factores de riesgo, como el tabaquismo.

La fotocoagulación y la vitrectomía permiten mejorar claramente el pronóstico de la retinopatía diabética y reducir el riesgo de ceguera. La fotocoagulación produce una desnaturalización proteica con efectos terapéuticos al obliterar neovasos y disminuir las hemorragias y la demanda de oxígeno, y llega a reducir la posibilidad de ceguera hasta en el 80% de los casos. La vitrectomía está indicada en hemorragias vítreas que no se reabsorben (con retina relativamente conservada) o cuando se producen tractos fibrosos que tienden al desprendimiento de retina. Se producen mejorías de la visión hasta en el 50% de los casos.

Si se produce la ceguera, esta debe ser también abordada por el médico clínico e integrada en un programa de rehabilitación para el paciente y su familia que incluya trabajadores sociales, psicólogos y monitores especializados en orientación y motricidad. En el tratamiento de la retinopatía diabética inicial o el edema de mácula o en la nefropatía incipiente se ha procedido a experiencias con ruboxistaurina que rompe las ligaduras de la glucación no enzimática.

Existen algunos tratamientos todavía en fase de experimentación dirigidos a promover la angiogénesis. Estos tratamientos se realizan por vía intraocular y periocular. Se asocian a complicaciones como hipertensión arterial, infarto de miocardio, trastornos lipídicos y trastornos oculares (descompensación corneal). Ello es debido a que estos fármacos, aunque usados sólo localmente en el ojo, tienen también un efecto sistémico.

Catarata

Puede ser de tres tipos: metabólica, senil y secundaria. La catarata metabólica se presenta en pacientes diabéticos jóvenes y progresa rápidamente; la senil es la más común en los pacientes diabéticos, y la secundaria está asociada a otras enfermedades.

La catarata se asocia a menudo con la diabetes; así, por ejemplo, su extracción quirúrgica es 4-6 veces más frecuente en la población diabética que en el resto. La extracción debe practicarse cuando se prevé que determinará una mejoría en la agudeza visual, es decir, en los pacientes que no presentan una retinopatía grave. La colocación de lentes intraoculares en sustitución del cristalino extraído ha mejorado claramente los resultados quirúrgicos obtenidos hace unos años. No se sabe con seguridad qué influencia tiene la extracción del cristalino sobre el curso de la retinopatía diabética.

Glaucoma

La incidencia del glaucoma crónico simple es también más elevada en los diabéticos, y su evolución y tratamiento no difieren de los del resto de la población. El glaucoma secundario es consecuencia de la proliferación capilar sobre la superficie del iris *(rubeosis iridis)*. Estos neovasos son frágiles, producen aumento del contenido proteico del humor acuoso y, cuando se rompen, causan hemorragias en la cámara anterior del ojo. El glaucoma secundario provoca intensos dolores frente a los cuales el tratamiento médico es muchas veces ineficaz y obliga a repetidas intervenciones.

Nefropatía diabética

La DM es la tercera causa de insuficiencia renal avanzada. La nefropatía clínica ocurre en el 30%-40% de los casos de DM 1 y es más frecuente si la enfermedad comenzó antes de los 20 años. En la DM 2 su frecuencia varía entre el 5%-15%. Por razones no bien conocidas, sólo determinados pacientes están predispuestos a sufrir complicaciones renales, de modo que en estos la complicación aparece relativamente pronto en el curso de la diabetes y la prevalencia aumenta cada año a partir de los 10 años (prevalencia acumulada del 46% en los varones y del 32% en las mujeres) hasta alcanzar un máximo alrededor de los 25 años de evolución. El tiempo medio desde el diagnóstico de la DM hasta la proteinuria es de 17 años, aunque es extremadamente variable. En pacientes diagnosticados antes de los 10 años de edad, el desarrollo de la nefropatía es más lento, y después de los 40 años de evolución es poco frecuente que aparezca la complicación, de modo que no es raro ver pacientes con 60 años de diabetes libres de afección renal.

La historia evolutiva de la nefropatía diabética se divide en cuatro períodos: 1) *nefropatía diabética incipiente,* caracterizada por microalbuminuria e hiperfiltración glomerular; 2) *nefropatía diabética clínica temprana,* con macroproteinuria (superior a 500 mg/24 h) e hipertensión arterial; 3) *nefropatía diabética clínica avanzada,* que agrega a todo lo anterior disminución del filtrado glomerular (depuración de creatinina por debajo de 50 mL/min), y 4) *nefropatía diabética en etapa de insuficiencia renal avanzada,* cuando el filtrado glomerular es inferior a 30 mL/min.

El paciente evoluciona hacia el síndrome urémico. En realidad, antes de la instauración de la nefropatía diabética propiamente dicha existe un largo período caracterizado por la excreción de albúmina entre 30 y 300 mg/24 h (20-200 mg/min), lo que se denomina *microalbuminuria*. Una vez establecido el diagnóstico de nefropatía diabética clínica, la evolución hacia la insuficiencia renal es la regla, si bien la velocidad es variable. En esta progresión, el control de la hipertensión arterial y de las infecciones urinarias reviste extraordinaria importancia. El control de la presión arterial debe ser estricto, y la búsqueda de infecciones urinarias metódica, con cultivos de orina incluso en ausencia de síntomas.

La manifestación típica de la nefropatía diabética es la proteinuria, que al principio puede ser intermitente. La nefropatía diabética propiamente dicha se define por la presencia de proteinuria persistente, también denominada *macroalbuminuria* (superior a 500 mg/24 h de proteínas totales o 300 mg/24 h de albúmina). Para establecer la etiología diabética es necesario que el paciente tenga además retinopatía y no padezca insuficiencia cardíaca, otra enfermedad renal o una causa conocida de pérdida de proteínas en la orina (p. ej., infección urinaria).

En las fases iniciales, el control metabólico también es un condicionante de la evolución de la enfermedad, mientras que en estadios más avanzados su trascendencia es menor. Asimismo, en fases incipientes, la restricción proteica moderada contribuye a enlentecer la progresión (1 g/kg de peso y día de proteínas de alto valor biológico). La vigilancia y el control estricto de individuos jóvenes o de edad media en fases iniciales de nefropatía diabética permiten retrasar la evolución hacia la insuficiencia renal, de modo que no es raro observar pacientes que durante 8 o más años mantienen la tasa de creatinina estable. Los pacientes con DM e insuficiencia renal avanzada tienen acceso actualmente a los programas de diálisis y trasplante en la mayoría de los países, y en algunos lugares constituye el 30% de los individuos en tratamiento sustitutivo.

Desde un punto de vista fisiopatológico pueden considerarse cuatro etapas en la historia natural de la enfermedad. La primera es la de hiperfiltración e hipertrofia, con aumento del flujo plasmático renal y microalbuminuria intermitente, que aparece después del ejercicio físico. La segunda etapa, entre 10 y 15 años de evolución de la DM, es

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la de nefropatía diabética incipiente. Se caracteriza porque el filtrado permanece elevado o se normaliza y la microalbuminuria se hace persistente. La tercera etapa, entre 15 y 20 años de evolución, corresponde a la nefropatía diabética clínica. Se caracteriza por albuminuria superior a 300 mg/24 h y disminución del filtrado glomerular, con posible evolución hacia síndrome nefrótico e hipertensión arterial y progreso hacia la insuficiencia renal avanzada. La cuarta etapa, entre 20 y 30 años de evolución de la DM, es la insuficiencia renal avanzada o terminal.

Los mecanismos patogénicos de la nefropatía diabética son varios: a) la glucosilación no enzimática de proteínas determina la formación de los productos finales de la glucosilación no enzimática (AGE), que pueden lesionar el riñón de diferentes formas (engrosamiento de la membrana basal, alteraciones de la permeabilidad); b) el sorbitol acumulado en la DM mal controlada puede contribuir a la lesión renal mediante alteración de la osmolalidad; c) anormalidades bioquímicas de la matriz extracelular, con disminución de la síntesis de heparansulfato y de la carga negativa de la pared del capilar glomerular, responsables de alteraciones en la filtración; d) glucotoxicidad directa sobre células endoteliales; e) factores hemodinámicos, fundamentalmente el aumento del flujo y de la presión glomerular, que podrían contribuir al desarrollo de la glomerulosclerosis, y f) alteración en el cotratransporte sodio-litio o el intercambio sodio-hidrógeno, mecanismos con probable base genética, lo que ayudaría a explicar por qué sólo una porción de los diabéticos desarrollan la nefropatía.

El tratamiento en las fases incipientes o de insuficiencia renal moderada se basa en las siguientes medidas: a) control de la presión arterial, ya mencionado; los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los inhibidores de la renina actúan fundamentalmente por disminución de la presión intracapilar y se han utilizado con éxito para disminuir la proteinuria, incluso en pacientes no hipertensos; b) disminución de la ingesta proteica a 0,6 g/kg de peso y día; c) control estricto de la glucemia, y d) control de las infecciones urinarias, con evitación de los fármacos nefrotóxicos. En la fase de insuficiencia renal avanzada se debe recurrir a la hemodiálisis, la diálisis peritoneal continua ambulatoria o el trasplante renal. Sin lugar a dudas, esta última modalidad es el tratamiento de elección y sus resultados, aunque algo menos brillantes que en pacientes no diabéticos, son muy satisfactorios, con un 65% de supervivencia del injerto a los 5 años.

Prevención de la nefropatía

La prevención primaria de la nefropatía diabética se debe hacer en todo paciente con DM 1 o DM 2. El primer paso es el diagnóstico temprano mediante la determinación de *microalbuminuria* en orina de 24 h. Si es superior a 30 mg/24 h en dos oportunidades se iniciará el tratamiento anteriormente explicado.

Se han demostrado varios factores de riesgo: 1) antigüedad de la diabetes (más de 10 años); 2) control metabólico habitual regular (HbA_{1c} mayor o igual al 8%); 3) presión arterial normal-alta; 4) antecedentes familiares de hipertensión arterial; 5) tabaquismo, y 6) predisposición genética. Si el paciente tiene dos de estos factores se debe iniciar tratamiento con enalapril o captopril, aunque sea normoalbuminúrico. Se ha demostrado que un polimorfismo del gen de la enzima convertidora de la angiotensina indica predisposición genética a la nefropatía diabética, por lo que en el futuro inmediato se podrá hacer el diagnóstico genético del paciente y abordar un tratamiento dual con enalapril y losartán para enlentecer la evolución de la nefropatía diabética a etapas posteriores.

Neuropatía diabética

Las alteraciones anatomopatológicas descritas en todas las estructuras (corteza, médula espinal, troncos periféricos) del sistema nervioso de los pacientes con diabetes son múltiples. El mecanismo patogénico no está totalmente aclarado, pero muchas experiencias apoyan la idea de que la hiperglucemia *per se* es la principal responsable, aunque existan otros factores implicados. La afección del sistema nervioso por la diabetes ocasiona cambios histopatológicos, bioquímicos, funcionales y clínicos muy diferentes, de modo que en realidad debería hablarse de neuropatías diabéticas. Histopatológicamente, las lesiones más comunes son degeneración y pérdidas axonales, desmielinización segmentaria, cambios en las células de Schwann, en las células perineurales y en los vasos endoneurales, alteraciones en los nódulos de Ranvier, atrofia axonal distal y, en las formas crónicas, regeneración en forma de brotes.

Entre las alteraciones producidas por la hiperglucemia las más importantes en la etiopatogenia de la neuropatía son:

Teoría del sorbitol. En los nervios periféricos de pacientes diabéticos existen concentraciones de sorbitol 2-10 veces superiores a las normales; se postula que, al igual que ocurre en otros tejidos como el cristalino, el exceso de glucosa que no puede metabolizarse por la vía de la glucosa-6-fosfato escoge la vía del sorbitol, que no requiere insulina. Este aumento del sorbitol intracelular se acompaña de una disminución del mioinositol intracelular, debido a la inhibición de su captación causada por la hiperglucemia y, probablemente, por el mismo aumento de la concentración de sorbitol. La disminución del mioinositol altera la actividad de la bomba Na^+K^+ATPasa, que es probablemente la responsable de los fallos estructurales y funcionales del nervio.

Teoría de la glucación no enzimática. Este mecanismo puede contribuir mediante la formación de AGE, los cuales son objeto de ataque por los macrófagos, lo que ocasiona desmielinización segmentaria.

Teoría del metabolismo de la carnitina. La administración de acetil-L-carnitina a ratas diabéticas normaliza la bomba Na^+K^+ATPasa, la actividad proteín-cinasa y la velocidad de conducción motora del nervio, lo que sugiere que una alteración en el metabolismo de la carnitina podría desempeñar algún papel en la neuropatía diabética.

En la valoración del estado funcional de un nervio pueden aplicarse distintos criterios: la presencia de signos o síntomas, el estudio de técnicas electrofisiológicas, la percepción vibratoria y la discriminación térmica.

Neuropatía sensitiva

Constituye la forma más común, aunque su prevalencia es muy variable según los criterios diagnósticos que se utilicen, y pueden llegar al 65% a los 25 años de evolución de la DM. El término se debería reservar para los casos sintomáticos, ya que el hallazgo aislado de algunos signos (abolición de reflejos aquíleos, disminución de la sensibilidad vibratoria, retraso en la conducción nerviosa) es extremadamente frecuente. No obstante, algunos hallazgos, como la sensibilidad vibratoria disminuida, constituyen un importante factor de riesgo para úlceras en los pies, aunque no se acompañen de signos clínicos. La neuropatía sensitiva suele ser simétrica e insidiosa y afectar a las extremidades inferiores, con una distribución denominada «en calcetín». Los síntomas son parestesias, calambres, dolor y sensación urente en los pies. El dolor es en ocasiones muy intenso, predomina por la noche y se acompaña de hiperestesia, hasta el punto de que el paciente no tolera el roce de las sábanas o el pijama.

La pérdida de sensibilidad es responsable de las úlceras neuropáticas que se presentan en los puntos de apoyo del pie (mal perforante plantar), así como de la artropatía neuropática (articulación de Charcot), que afecta preferentemente a las articulaciones de los dedos de los pies y, con menos frecuencia, a las rodillas y las caderas.

Mononeuropatía

Consiste en la afección aislada de algún par craneal (se ha descrito la del III, IV, VI y VII) o de un nervio periférico (mediano, radial, cubital, peroneo, ciático, intercostales y frénico). Por lo general, las lesiones son unilaterales, aunque en casos excepcionales pueden ser simétricas. Su pronóstico suele ser bueno y al cabo de varios meses se recuperan, a veces de forma parcial. Suelen estar causadas por lesiones vasculares focales en los *vasa nervorum*.

Amiotrofia diabética

Se caracteriza por un déficit motor asimétrico del psoas y del cuádriceps, en ocasiones asociado con dolor muy intenso, atrofia muscular y fasciculaciones. El cuadro se desencadena a veces en coincidencia con mejorías importantes en el control metabólico (p. ej., después de iniciar el tratamiento con insulina en la DM tipo 2). De forma similar a la mononeuropatía, tiende a la curación en 6-12 meses, sobre todo si se mantiene el buen control, aunque en ocasiones sigue un curso totalmente autónomo y ajeno al control metabólico.

Neuropatía del sistema nervioso autónomo

Es una alteración frecuente y su detección puede ser relativamente temprana en el curso de la diabetes cuando se buscan de manera intencionada sus alteraciones. Al igual que ocurre con la afección sensitiva, las anomalías objetivas (denervación autónoma del corazón, hipotensión postural asintomática, etc.) preceden largo tiempo a las manifestaciones clínicas. Por otra parte, la afección aislada del sistema vegetativo es rara y suele acompañarse de manifestaciones de neuropatía sensitiva. Los signos más comunes son las alteraciones de la sudación, disfunción eréctil, hipotensión ortostática, enteropatía diabética, gastroparesia diabética y la vejiga neurógena. Las alteraciones de la sudación se caracterizan por crisis de diaforesis profusa, en particular después de comer, localizada exclusivamente en la cara y la zona supraumbilical del tronco. La disfunción eréctil ocurre con relativa frecuencia en diabéticos de larga evolución y parece relacionada con factores vasculares y neuropáticos (afección simpática del plexo sacro). La eyaculación retrógrada, también frecuente en estos pacientes, se produce como consecuencia de una disfunción vegetativa del esfínter vesical. La vejiga neurógena consiste en la incapacidad de esta, cuando se distiende, de emitir estímulos sensoriales a la corteza. En consecuencia, se producen grandes dilataciones de la vejiga con emisión de más de 1000 mL de orina en una sola micción, lo que representa un riesgo adicional de infección urinaria. La gastroparesia diabética es una dilatación átona del estómago que puede ser responsable de náuseas, vómitos, digestiones pesadas o simplemente mal sabor de boca al levantarse por la mañana, aunque a menudo es asintomática. La enteropatía diabética se produce por afección predominante del plexo de Auerbach y consiste en diarreas líquidas, predominantemente nocturnas, que pueden acompañarse de incontinencia fecal. La colelitiasis es más frecuente en los diabéticos que en el resto de la población y, según se supone, depende de la asociación con obesidad y la atonía de la vesícula biliar, comprobada en estos pacientes. La hipotensión ortostática ocurre por fracaso de los barorreceptores controlados por el sistema vegetativo; en ocasiones puede ser muy grave y provocar caídas.

La afección del sistema nervioso vegetativo es evidentemente multisistémica. Así, se han demostrado alteraciones funcionales de este tipo en la capacidad pulmonar total y en los centros que controlan la respiración automática durante el sueño. En diabéticos afectados por otras manifestaciones del sistema nervioso vegetativo se han comprobado períodos de apnea de hasta 90 s. Se ha sugerido que esta anomalía es la responsable de determinadas muertes súbitas nocturnas que sobrevienen en diabéticos. Existen pruebas simples de detección de la neuropatía vegetativa, como el estudio de la pupila (la dilatación es simpática), los reflejos respiratorios (falla la respuesta a la hipoxia y la hipercapnia) y la función cardiovascular (que consisten en analizar las variaciones de la frecuencia cardíaca al efectuar cambios posturales, en la maniobra de Valsalva o en las variaciones del ritmo respiratorio). Estas pruebas pueden ser de utilidad para advertir a los pacientes y médicos de algunas situaciones de riesgo (p. ej., la anestesia, por la posibilidad de paradas respiratorias en el período postextubación). Algunos pacientes con afección sensitiva y vegetativa presentan pérdidas de peso acentuadas que sugieren la existencia de un tumor maligno, cuya búsqueda es infructuosa. Este síndrome, denominado caquexia diabética neuropática, suele remitir en el curso de varios meses y es sumamente raro.

Tratamiento

La afección motora suele mejorar de forma espontánea, aunque no debe descuidarse la fisioterapia para mantener un buen trofismo muscular. La importancia clínica de los déficits sensitivos radica en el riesgo de complicaciones secundarias, por lo que la educación profiláctica es fundamental en los diabéticos con parestesias y disestesias. El dolor neuropático, generalmente nocturno, puede ser difícil de controlar. El dolor superficial, percibido generalmente como una quemadura, suele responder bien a la aplicación tópica, cuatro veces al día, de crema de capsaicina (0,25%-0,75%). Los dolores profundos, descritos a menudo como pinchazos con agujas o descargas dolorosas intensas, pueden responder a la administración de dosis escalonadas de gabapentina o a los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina o nortriptilina) administrados al acostarse. La carbamacepina, la paroxetina y la imipramina también pueden ser útiles. Cuando los dolores son musculares y se acompañan de contracturas y calambres se deben administrar antiinflamatorios no esteroideos tipo ibuprofeno.

La metoclopramida y la domperidona mejoran el vaciado gástrico y, en el caso de la enteropatía diabética, la administración intermitente (1 semana al mes) de antibióticos no absorbibles (p. ej., neomicina) puede ser de utilidad, porque la estasis intestinal favorece el sobrecrecimiento bacteriano. Asimismo, la codeína, la loperamida y los atropínicos pueden aliviar la diarrea, al igual que la pectina, cuya administración disuelta antes de las comidas enlentece el tránsito intestinal. La disfunción eréctil causada por la neuropatía vegetativa, dado que en estos pacientes la libido está conservada, se ha intentado remediar mediante inyecciones locales de papaverina, fentolamina y alprostadil (bajo control estricto por el riesgo de priapismo), las prótesis peneanas y los *vacuums* (producen vacío y provocan erección). Actualmente, el tratamiento de elección es el farmacológico con sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo, cuando no existe contraindicación, con lo que se logran resultados satisfactorios en la mayoría de los diabéticos con trastornos de la erección.

La hipotensión ortostática es, a veces, muy incapacitante y los pacientes pueden beneficiarse del uso de vendas elásticas en las piernas. En ocasiones puede recurrirse a la 9-α-fluorohidrocortisona.

Complicaciones cutáneas

En sentido estricto no existen complicaciones cutáneas en la diabetes, pero esta actúa en la piel y facilita las infecciones, para provocar lesiones vasculares microangiopáticas y permitir la expresión cutánea de otras metabolopatías asociadas con la diabetes. La fragilidad capilar es muy frecuente y está asociada casi siempre con microangiopatía. Las *úlceras isquémicas* predominan en las extremidades inferiores y se producen como consecuencia de la afección arterial. Son úlceras de bordes bien delimitados, superficiales y dolorosas, que deben diferenciarse de las neuropáticas, situadas en los puntos de apoyo del pie y que son profundas e indoloras.

La denominada *dermopatía diabética* consiste en manchas pigmentadas y retraídas, de pequeño tamaño (alrededor de 1 cm), localizadas en la cara anterior de las piernas. Carece de valor pronóstico pero, en ocasiones, puede servir al clínico para diagnosticar una DM del adulto, ya que puede preceder a otras manifestaciones clínicas.

La *necrobiosis lipoidea,* localizada sobre todo en la región pretibial, consiste en placas escleróticas amarillentas, con un borde eritematoso. En general, son de pequeño tamaño, pero pueden confluir en grandes placas y, en ocasiones, se ulceran. La incidencia es baja (0,4%) y su principal problema es estético. La cura oclusiva con glucocorticoides proporciona a veces resultados aceptables.

La *bullosis diabeticorum* es aún menos frecuente y consiste en la aparición de grandes flictenas serohemorrágicas semejantes a las de una quemadura de segundo grado, en la cara anterior del pie, en las piernas o en los muslos. Las lesiones curan sin dejar secuelas llevando a cabo un simple procedimiento de drenaje y la aplicación local de antisépticos.

La *xantomatosis eruptiva* puede observarse en diabéticos descompensados que presentan hiperlipemia tipo IV o V. Las lesiones son de color anaranjado, muy pequeñas y pruriginosas, y se localizan sobre todo en las zonas de extensión y en las nalgas. Este tipo de lesiones sólo aparece cuando las concentraciones de triglicéridos superan los 1000 mg/dL (11,2 mmol/L), y desaparecen de forma progresiva tras la corrección del trastorno lipídico.

El *escleroderma diabeticorum* es raro, aparece en la edad media y en pacientes con DM 1 o DM 2 de larga evolución, mal control y obesos. Existe engrosamiento de la piel, sobre todo en las regiones lateral y posterior del cuello y superior de la espalda; la induración puede extenderse a la cara, el tronco y, potencialmente, todo el cuerpo.

La *enfermedad de Dupuytren,* fibrosis subcutánea del espacio aponeurótico palmar de la mano, se presenta en una proporción 6:1 en favor de los varones y sobre todo de raza blanca; es mucho más prevalente en individuos con DM, y puede preceder al diagnóstico de esta.

El *síndrome del túnel carpiano* se debe a la compresión del nervio mediano dentro del túnel del carpo. Ocasiona una neuropatía por

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

atrapamiento y causa parestesias en el pulgar, segundo y tercer dedos, con dolor que aumenta por la noche. Puede acompañarse de atrofia de la región tenar y de los músculos intrínsecos de la mano.

La *tendosinovitis flexora o* «dedo en gatillo», en la tercera parte de los casos se produce en diabéticos adultos, con predominio en las mujeres y en la mano derecha.

La *capsulitis del hombro* se produce por engrosamiento de la cápsula articular y adherencia de la cabeza del húmero; causa una notable disminución de los movimientos del hombro y puede resolverse después de semanas o meses, con cambios residuales atróficos que involucran al hombro y la mano, y terminar en el denominado «hombro congelado».

COMPLICACIONES MACROANGIOPÁTICAS

Aterosclerosis y macroangiopatía diabética

La enfermedad de los grandes vasos (coronarios, cerebrovasculares y periféricos) de los pacientes diabéticos es, de hecho, una forma de aterosclerosis, aunque de presentación más frecuente y progresión más rápida que en la población general. No obstante, la alteración metabólica confiere a la aterosclerosis de los diabéticos algunas características diferenciales, que justifican el término de «macroangiopatía diabética» como algo específico. Algunas de estas características, distintivas de la macroangiopatía diabética, son: a) engrosamiento hialino de la íntima; b) engrosamiento de la pared; c) estrechamiento de la luz arterial; d) menor grosor de la túnica media, y e) cambios bioquímicos diferentes de la aterosclerosis.

La participación patogénica de la diabetes en la arteriosclerosis estriba fundamentalmente en los siguientes aspectos: a) alteración biológica de la pared arterial con engrosamiento de la túnica media; b) anormalidades de la coagulación; c) nefropatía asociada; d) anomalías en los lípidos y lipoproteínas, y e) hipertensión arterial, aunque de hecho estas dos últimas pueden también corresponder a otras causas distintas de la diabetes. Las alteraciones son más comunes en las arterias coronarias, carótidas, tibiales anterior y posterior y peronea. La cardiopatía isquémica comienza a ser un riesgo significativo para los pacientes con DM 1 a partir de los 30 años de edad, al igual que para la DM 2. En el primer caso, no obstante, la enfermedad vascular puede considerarse secundaria a la alteración metabólica, mientras que en el segundo se trata de alteraciones asociadas; la primera puede preceder a la aparición de la segunda. Los accidentes vasculares cerebrales también son más frecuentes en diabéticos, si bien la asociación es menos evidente; han de estar presentes otros factores, tales como la hipertensión arterial.

La macroangiopatía es la causa principal de muerte en los diabéticos. Así, el infarto agudo de miocardio constituye el 2,5% de las causas de muerte en los pacientes menores de 24 años; el 15% entre los 25 y 34 años, y el 39% entre 35 y 44 años de edad. La isquemia y los infartos de miocardio en diabéticos pueden ser indoloros, probablemente por disfunción autónoma. Además, los infartos se asocian con más complicaciones en los diabéticos que en la población general, la mortalidad es más elevada y tienen peor pronóstico a largo plazo, con mayor frecuencia de reinfartos. La intervención quirúrgica sobre las arterias coronarias se acompaña también de mayor morbimortalidad, aunque el hecho de ser diabético no debe descalificar en absoluto al paciente para ser operado.

La enfermedad vascular periférica en diabéticos tiene predilección por las arterias tibial y peronea, entre la rodilla y el tobillo, de modo que las arterias del pie pueden estar menos comprometidas. La forma de presentación puede ser como claudicación intermitente, trastornos tróficos, úlceras o gangrena. La gangrena del pie es 70 veces más frecuente en los pacientes diabéticos que en la población general y es la principal responsable de las amputaciones

Para la prevención de las lesiones en los pies, las normas mínimas que el médico debe practicar son: a) identificar el pie de riesgo mediante la determinación de la sensibilidad vibratoria, térmica y táctil (la pérdida de sensibilidad es un factor de elevado riesgo para las amputaciones); b) estudiar los puntos de apoyo mediante el registro plantar para prevenir las úlceras; c) tratar la úlcera de forma adecuada lo más inicialmente que se pueda, y d) siempre que sea posible, plantear el problema desde una perspectiva multidisciplinaria, con ayuda del podólogo, el cirujano vascular, el educador sanitario y el asistente social.

El abordaje terapéutico de la aterosclerosis en diabéticos no difiere del de la población general. Los antiagregantes plaquetarios, los antagonistas de la síntesis del tromboxano y los bloqueadores del calcio se utilizan en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica. La estrategia quirúrgica es similar a la de los no diabéticos, pero se debe prestar especial atención a las infecciones y a la neuropatía. La reconstrucción arterial y la angioplastia pueden brindar buenos resultados, mientras que la simpatectomía se considera inefectiva.

Pie diabético

El pie diabético es una complicación crónica frecuente, con un alto coste sanitario por las hospitalizaciones prolongadas y por el largo período de rehabilitación. Se estima que el 5% de la población diabética desarrollará una lesión de pie diabético y el riesgo acumulativo a lo largo de su vida puede llegar al 25% y entre el 5%-15% requerirá una amputación.

Dadas estas premisas, es importante la prevención de las lesiones del pie en el paciente con diabetes. Se aconsejan las siguientes acciones: a) examen multidisciplinario del pie normal y del patológico para diagnosticar el pie de riesgo; b) control de la DM y prevención de las complicaciones de la enfermedad; c) evitar los factores de riesgo de la aterosclerosis; d) estudio temprano de la afección neuropática; e) examen de las presiones de apoyo en reposo y en la marcha, para determinar las zonas de riesgo; f) corrección de las alteraciones del apoyo del pie con ortesis y zapatos adecuados, y g) tratamiento precoz e integral de cualquier anomalía presente. El examen cuidadoso de los pies del paciente con DM forma parte del examen clínico mínimo que se debe hacer en cada consulta.

En la patogenia del pie diabético se presentan como factores principales la vasculopatía y la neuropatía junto al mal control metabólico. A ello se agregan factores ortopédicos e infecciosos. Un traumatismo externo o interno por subluxación de la cabeza de los metatarsianos que presionan de dentro hacia fuera produce una hiperqueratosis en la planta del pie o una ampolla. Ambas pueden ulcerarse y posteriormente infectarse, con posible evolución hacia gangrena y consiguiente amputación. El tratamiento estará dirigido a prevenir y, si la lesión está presente, se indicarán antibióticos a dosis altas, como si se tratara de un cuadro séptico, para detener la evolución hacia etapas ulteriores. En la tabla 10-16 se exponen las diferentes categorías en las que se clasifica el pie diabético. A esta clasificación hay que agregar el estado circulatorio del pie, con establecimiento del índice isquémico. En toda lesión del pie se debe medir el flujo sanguíneo para determinar el pronóstico de la lesión y de la supervivencia del paciente.

Para clasificar la alteración vascular resulta útil la siguiente adaptación de la clasificación de la OMS:

Grado 0: pie normal.
Grado 1: pie asintomático, pero se demuestra lesión con estudios especiales (isótopos, eco-Doppler de esfuerzo, oximetría).
Grado 2: paciente con claudicación intermitente.
Grado 3: dolor de reposo de origen isquémico.
Grado 4: necrosis o gangrena.

Tabla 10-16 Clasificación del pie diabético

Grado 0:	No existe lesión de continuidad en la piel
Grado 1:	Existe lesión de continuidad de la piel, que no va más allá del tejido celular subcutáneo con infección mínima o sin ella
Grado 2:	La infección es más profunda, incluso en tendones y articulaciones
Grado 3:	Existe participación ósea, se afectan las fascias o aparece un absceso profundo
Grado 4:	Hay gangrena de un dedo, varios dedos o el antepié
Grado 5:	La gangrena se extiende a todo el pie o afecta la pierna

En orden decreciente de frecuencia, la localización anatómica de las lesiones ateroscleróticas de las arterias de miembros inferiores es: femoral, territorio aortoilíaco, tibial y peronea y femoropoplítea.

Cuadro clínico

Para el diagnóstico de la isquemia, conserva su valor la realización de una anamnesis detallada y un buen examen físico. El paciente puede presentarse con claudicación intermitente o con dolor de reposo. En estas circunstancias es importante el estudio mediante ecografía Doppler de las extremidades inferiores. Un índice tobillo/brazo superior a 0,5 indica que ese dolor no es debido a isquemia. Si el índice tobillo/brazo es menor de 0,5 significa que el paciente tiene un alto riesgo de amputación y que la lesión no cura, o una menor supervivencia. Si se considera que la aterosclerosis es una enfermedad generalizada se deben controlar otras áreas del árbol circulatorio, ya que es frecuente que estos pacientes se compliquen con un infarto de miocardio o con un accidente cerebrovascular. Dentro del examen físico, ocupan un lugar fundamental la palpación de los pulsos y la existencia de soplos. Estos últimos raramente se analizan y, de acuerdo con nuestra experiencia, pueden aportar elementos para el diagnóstico temprano de vasculopatía periférica. En la gran mayoría de los pacientes, el diagnóstico y el plan terapéutico se deciden con el interrogatorio, la inspección y la palpación. Si la terapéutica es quirúrgica, la arteriografía confirmará su factibilidad. En algunos casos, la determinación de la magnitud de la isquemia con técnicas no invasivas permite precisar el diagnóstico e instituir el tratamiento adecuado.

El mejor tratamiento es la prevención, con evitación de los factores de riesgo de la arteriosclerosis, especialmente el tabaquismo, observación de los cuidados adecuados de los pies e indicar algún tipo de actividad física, como andar, correr o practicar algún tipo de deporte aeróbico. En la etapa de claudicación intermitente se aconsejan los ejercicios físicos y la supresión de los factores de riesgo. Cuando existe dolor de reposo se debe plantear la posibilidad de hospitalización: se cuidarán con suma atención los puntos de presión, especialmente en el talón, y se tratará de modificar la posición del paciente varias veces al día. Los vasodilatadores no han resultado efectivos. Existen varias experiencias con antiagregantes plaquetarios con resultados contradictorios; algunos antiagregantes, como el clopidogrel, pueden disminuir las complicaciones en otros territorios vasculares. Cuando el paciente no mejora y evoluciona a etapas avanzadas se debe plantear siempre la posibilidad de intervención quirúrgica arterial directa. En cuanto a las amputaciones, las debe decidir el equipo multidisciplinario con un enfoque lo más conservador posible sin poner en peligro la vida del paciente y pensando en la rehabilitación. El otro gran factor patogénico es la neuropatía periférica (v. Neuropatía diabética).

El factor ortopédico está relacionado con las alteraciones de los puntos de apoyo del pie. El *hallux valgus,* el pie plano y el pie varo y otras alteraciones del pie son muy frecuentes, especialmente en las personas de edad. Además, en los diabéticos se deben considerar las alteraciones de las fuerzas verticales que se ocasionan por la neuropatía y la consiguiente atrofia de los músculos interóseos. La prevalencia de las alteraciones ortopédicas clínicas en la experiencia de Zavala fue: dedos en garra, 71,2%; *hallux valgus,* 53,4%; pie plano valgo, 30,1%; pie cavo pronado, 23,3%; alineación de la pierna alterada, 12,3%; pie plano anterior, 8,2%; pie plano, 8,2%, y clinodactilia, 6,8%. Sistemáticamente se debe realizar una radiografía de los pies, incluso en pacientes con pies sanos, para detectar desde el inicio las alteraciones de los ejes. La radiografía debe ser de ambos pies, por la gran frecuencia de que se encuentre afectado el pie sano: de frente y perfil con apoyo y una radiografía en proyección oblicua adecuada para visualizar la articulación subastragalina. El foco debe centrarse en las articulaciones metatarsofalángicas. En las radiografías se deben analizar los siguientes elementos: a) alineación, para lo que se observarán las líneas del pie y la pierna y la relación normal de las mismas; b) estudio de las densidades óseas; c) análisis de todas las articulaciones de los dedos del pie, el metatarso y el tarso, y d) estudio de los tejidos blandos.

El factor infeccioso es importante y marca el pronóstico. Los gérmenes presentes más frecuentes son: *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp. y estreptococos. En general, cuando los pacientes son ambulatorios, con lesiones recientes, los gérmenes más comunes son el estafilococo y el estreptococo, pero en casos de larga evolución o en casos de enfermos internados es más frecuente observar gérmenes gramnegativos o infecciones mixtas. El tratamiento debe ser individualizado y de acuerdo a diferentes factores como tipo de lesión, profundidad, extensión, evolución, origen, presencia de isquemia o trastornos neurológicos, estado general del paciente, cuadro séptico general y la combinación de alguno de ellos.

DIABETES EN SITUACIONES ESPECIALES

Diabetes gestacional

Es la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, de gravedad variable, que comienza o se reconoce por primera vez durante el embarazo. Los criterios diagnósticos de la diabetes gestacional son los indicados en la tabla 10-17. La prueba de cribado (test de O'Sullivan) no requiere el ayuno y se realiza en cualquier momento del día con administración de 50 g de glucosa oral. El diagnóstico se confirma según los puntos de corte de glucemia plasmática mostrados en la tabla tras la administración oral de 100 g de glucosa previo un ayuno de 10-12 h.

La búsqueda de diabetes gestacional debe hacerse a toda embarazada mayor de 25 años de edad, y en menores de esta edad en las que presentan factores de riesgo (tabla 10-18). En las embarazadas con factores de riesgo se hará el estudio en la primera visita, mientras que en aquellas sin factores de riesgo se determinará la glucemia o la PTGO, o ambas, entre las 24 y 28 semanas de gestación (tabla 10-19).

El tratamiento tiene como objetivos alcanzar una glucemia en ayunas inferior a 90 mg/dL (5,5 mmol/L) y posprandial a las 2 h menor de 120 mg/dL (6,66 mmol/L) con una ganancia de peso adecuada para

Tabla 10-17 Criterios diagnósticos de diabetes gestacional

GLUCOSA PLASMÁTICA	PRUEBA DE CRIBADO CON 50 g P.O. (TEST DE O'SULLIVAN)	DIAGNÓSTICO CON 100 g P.O. EN AYUNAS
Ayunas	–	≥105
1 h	≥140	≥190
2 h	–	≥165
3 h	–	≥145

Cribado: a las 24-28 semanas de gestación en > 25 años, obesas o con antecedentes familiares de DM.
Diagnóstico: si cribado ≥ 140 mg/dL (7,7 mmol/L) a la hora, realizar prueba en ayunas con 100 g. Diagnóstico de diabetes gestacional si 2 valores igualan o superan los indicados. Si sólo hay 1 valor anormal repetir en 2-3 semanas.

Tabla 10-18 Factores de riesgo para la diabetes gestacional

- Edad superior a 35 años
- Glucosuria positiva en ayunas
- Antecedentes de diabetes mellitus en familiares de primer grado
- Sobrepeso u obesidad (20% o más de exceso de peso, IMC > 27)
- Hidramnios
- Macrosomía en embarazos anteriores
- Abortos de repetición
- Fetos muertos *in utero* o recién nacidos fallecidos en las primeras semanas de vida

Tabla 10-19 Clasificación de la diabetes y embarazo

- Gestacional: intolerancia a la glucosa oral detectada durante el embarazo
- Pregestacional: inicio antes de la gestación y persistencia después del parto
- Pregestacional complicada con microangiopatía y/o macroangiopatía
- Diabetes tipo 1 que se inicia durante la gestación

Cada uno de estos cuatro grupos debe a su vez diferenciarse según su buen control o mal control según los criterios de la tabla 10-20.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 10-20 Criterios de buena compensación metabólica para la diabetes gestacional

Se debe cumplir desde antes de la concepción hasta el momento del parto
Mantener cifras de glucemia*:
60-80 mg/dL (3,3-4,4 mmol/L) en ayunas
80-100 mg/dL (4,4-5,5 mmol/L) como media de 24 h
Glucemia inferior a 140 mg/dL (7,7 mmol/L) 1 h después de la ingesta
Mantener la HbA_{1c} dentro de la normalidad
No padecer episodios de hipoglucemias graves
No presentar cetonuria positiva

*Valores para sangre total obtenida por punción capilar (los valores plasmáticos deben aumentarse un 15%).

la edad del embarazo (v. tablas 10-19 y 10-20). La terapéutica de la diabetes gestacional consiste en educación diabetológica, dieta, actividad física adaptada a la edad gestacional y, si fuera necesario, insulinoterapia. No se aconseja utilizar hipoglucemiantes orales.

En la educación se deben explicar los riesgos de la evolución del embarazo y del feto, los beneficios del tratamiento y la prevención de las complicaciones materno-fetoplacentarias, el plan de alimentación, técnicas de autocontrol glucémico y cetonúrico, la técnica de la insulinoterapia y la posibilidad de desarrollo de DM clínica en el futuro si no se toman las precauciones adecuadas después del parto. La dieta será igual a la de una embarazada sana con restricción de los azúcares de absorción rápida para disminuir las hiperglucemias posprandiales. La ganancia de peso aceptable es de 12 kg en las embarazadas con peso normal. No deben utilizarse dietas inferiores a 1500 kcal/día ni con menos de 160 g de HC por el peligro de cetosis de ayuno. La insulina se utilizará cuando no se alcancen los objetivos planteados en el control metabólico con el tratamiento no farmacológico. Se aconsejan insulinas humanas a partir de dosis bajas (0,1-0,2 U/kg y día) en una o dos inyecciones diarias, antes del desayuno y antes de la cena. Si se inicia insulinoterapia es imprescindible hacer autocontrol glucémico (glucemias preprandiales y postprandiales) y control cetonúrico tres veces por semana en ayunas.

Seguimiento

El control obstétrico y diabetológico se hará cada mes hasta la semana 32, luego cada 7 días, siempre que no se produzcan intercurrencias que hagan necesarios controles más frecuentes. Es aconsejable que la embarazada informe por teléfono semanalmente a su médico sobre los controles glucémicos hechos en su domicilio. La interrupción del embarazo se determina de común acuerdo entre el obstetra y el diabetólogo según las complicaciones materno-fetales y su evolución y los antecedentes obstétricos patológicos de la embarazada. La vía de interrupción se adaptará a cada caso según la opinión del obstetra. Después de la terminación del embarazo la paciente se debe reclasificar mediante una determinación de glucemia en ayunas; si es superior a 126 mg/dL (6,99 mmol/L) en dos oportunidades, se efectuará el diagnóstico de DM y se iniciará el tratamiento correspondiente. Conviene mantener iguales criterios de control metabólico mientras dure la lactancia.

Infecciones

Las infecciones constituyen una causa frecuente de descompensación de la DM, debido a que en general aumentan de manera franca los requerimientos de insulina, a pesar de que el paciente ingiera menos cantidad de alimentos. El incremento de las necesidades de insulina se debe fundamentalmente al aumento de la secreción de cortisol y glucagón. Además de tratar etiológicamente el proceso, a estos pacientes se les debe administrar alimentos de fácil digestión (sémolas, purés, compotas de frutas sin azúcar, yogur, requesón) y se ha de prestar especial atención al autocontrol. Si aparece cetonuria persistente, con glucemias superiores a 300 mg/dL (16,6 mmol/L) por autocontrol, debe procederse a la sustitución de la dosis habitual de insulina intermedia o retardada por 4 dosis diarias de insulina regular o un análogo de acción rápida. La dosis total de insulina tiene que ser un 20%-30% superior a la que se utilice en ese momento y la pauta debe mantenerse mientras dure la cetonuria.

Las *infecciones del tracto urinario* son frecuentes en los pacientes diabéticos, con mayor prevalencia en la DM 2 y más aún en la mujer debido a la cortedad de la uretra. Las causas más frecuentes son las alteraciones neurológicas vesicales (vejiga neurógena) y la glucosuria, lo que facilita la proliferación bacteriana. En esta circunstancia se deben evitar las maniobras con sondas y catéteres salvo que sean imprescindibles, por lo que se extremarán las condiciones de asepsia. La bacteriuria asintomática es frecuente y se presenta con ausencia de sintomatología y sin signos de infección; sólo se observan alteraciones sin causa aparente en los controles glucémicos de un paciente que hasta ese momento evolucionaba normalmente. Es conveniente hacer urocultivos periódicos en esta situación, en las embarazadas diabéticas y en los pacientes con nefropatía diabética incipiente.

Las *infecciones urinarias altas* (pielonefritis aguda y crónica) tienen características clínicas similares a los pacientes no diabéticos. La pielonefritis crónica es menos evidente por cursar con escasa sintomatología y casi sin síntomas urológicos. La papilitis necrosante es una entidad de pronóstico reservado, producida por una infección urinaria alta en un riñón con problemas circulatorios. Se debe sospechar en tres situaciones clínicas: a) aparición brusca de insuficiencia renal; b) cetoacidosis, y c) síndrome febril prolongado. Como dato de sospecha se debe valorar la presencia de piuria y microhematuria.

Las *infecciones dermatomucosas* se desarrollan en el apartado correspondiente a dermopatías. Las infecciones se presentan por depresión de los mecanismos locales de defensa y la frecuente microangiopatía subyacente. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son furunculosis y erisipela. Son frecuentes las infecciones dérmicas en pacientes que utilizan bombas de infusión de insulina en el lugar donde tienen aplicado el catéter de infusión en la pared abdominal. Existe una infección del conducto auditivo externo, que se conoce como *otitis externa maligna* y se produce casi con exclusividad en el diabético para provocar elevada mortalidad, aunque gracias al empleo de los nuevos antibióticos esta ha disminuido de manera evidente. Comienza con dolor intenso, cefaleas y secreción de material purulento. Anteriormente era frecuente la invasión progresiva de las estructuras óseas con afección de la porción petrosa y mastoides del temporal. En su evolución puede alcanzar los pares craneales, las meninges o el seno sigmoideo, para provocar parálisis de los pares V, VII y VIII. Un signo de mal pronóstico es la aparición temprana de una parálisis facial, complicación que está relacionada con la invasión del agujero estilomastoideo. El paciente fallecía cuando se producían abscesos epidurales o rupturas dentro del espacio meníngeo. Lo habitual es que se presente en pacientes seniles y desnutridos o con mal control metabólico continuado.

Las *infecciones micóticas,* como la candidiasis, son muy frecuentes en piel y mucosas genitales (balanoprostitis o vulvovaginitis) y se relacionan con mal control metabólico. En la piel provoca intértrigo en los pliegues, para formar placas eritematosas y pruriginosas. Otra localización frecuente es en la mucosa bucal, especialmente si son portadores de prótesis dentaria. Las localizaciones profundas son raras pero peligrosas. El tratamiento habitual de la candidiasis es la administración de anfotericina B cuando está extendida o el uso de derivados del bistriazol: cetoconazol y fluconazol. Otras micosis cutáneo-viscerales raras son la microcosis y la mucormicosis. Esta última está provocada por hongos del género *Mucor;* la DM mal controlada o la cetoacidosis diabética es la enfermedad de base en la tercera parte de los casos. Comienza con edema orbitario, nasosinusal y faríngeo con dolor y secreción purulenta; el intenso edema desfigura las facciones, se indura y puede provocar necrosis. Posteriormente se propaga por vía vascular a las meninges y encéfalo con evolución rápidamente letal. En nuestra experiencia el tratamiento quirúrgico acompañado de anfotericina B i.v. ha tenido una buena respuesta, aunque con pérdida habitual de la visión en el ojo infectado.

Las *infecciones pulmonares,* como neumopatías inespecíficas, son frecuentes en la DM, con escasa diferencia entre las formas clínicas. Los episodios agudos habituales son neumopatías bacterianas que tienen como agentes etiológicos a gérmenes gramnegativos (*Klebsiella* y *Pseudomonas)* y al estafilococo *aureus*. La evolución clínica es tórpida y más silenciosa que en los no diabéticos; es frecuente la formación de

abscesos cuando el agente etiológico es *P. aeruginosa*. El tratamiento consiste en aplicar el antibiótico sensible en tandas más prolongadas que en los pacientes no diabéticos. La tuberculosis es más frecuente después de instalada la DM. La prevalencia de tuberculosis es mayor en los jóvenes con un índice de masa corporal bajo y su frecuencia depende del mal control metabólico.

La asociación de sida y diabetes es rara, si bien en estudios necrópsicos se ha encontrado que casi la mitad de los pacientes infectados con citomegalovirus tenía inclusiones citomegálicas en las células del páncreas sin que hayan presentado diabetes. Se supone que la disminución de los linfocitos T colaboradores sería una causa para que exista menor predisposición para desarrollar una DM 1 por mecanismo autoinmunitario. Las infecciones pueden desencadenar una descompensación hiperosmolar no cetósica.

Intervenciones quirúrgicas y diabetes

Las intervenciones quirúrgicas en el paciente diabético no tienen limitaciones, aunque se deben conocer los elementos y las variables de atención y protección para una terapéutica eficaz. La mortalidad perioperatoria en la actualidad no difiere de la de los no diabéticos. Estos resultados alentadores se obtienen gracias a la atención disciplinada y ordenada de un equipo multidisciplinario (cirujano, diabetólogo, anestesista y personal del equipo de salud). Cuando se plantea una intervención quirúrgica en un diabético debe estudiarse en tres áreas: 1) control metabólico y complicaciones crónicas presentes; 2) importancia de la enfermedad quirúrgica que motiva la intervención, y 3) acto operatorio propiamente dicho. El esquema terapéutico en estas circunstancias se divide en las tres etapas que se exponen a continuación.

Preoperatorio

El *preoperatorio* comprende desde que se plantea la intervención quirúrgica hasta 24 h antes de su realización. El tratamiento consistirá en normalizar la glucemia y controlar el estado general. El *preoperatorio inmediato* incluye las 24 h inmediatamente anteriores a la operación. Si el control metabólico es bueno se continúa el mismo tratamiento, pero si el paciente presenta valores glucémicos elevados es conveniente iniciar tratamiento con insulina de acción rápida antes de cada comida según la glucemia determinada con tiras reactivas y la dosis se calcula con el 10% de la diferencia a 150 mg/dL (8,3 mmol/L) (p. ej., glucemia 300 mg/dL [16,6 mmol/L] diferencia a 150 mg/dL [8,3 mmol/L] es 150, y el 10% es 15 unidades); no se debe superar las 15 U en cada dosis para evitar las hipoglucemias.

En caso de náuseas y vómitos se debe administrar líquidos por vía parenteral, con aporte mínimo de 150 g de glucosa en 24 h, y aplicar insulina rápida cada 6 h según la glucemia de acuerdo con el esquema anterior. Deben suspenderse los hipoglucemiantes orales el día anterior.

Acto quirúrgico

Este período se extiende desde 6 h antes de la operación hasta el final del acto quirúrgico. Es preferible que la operación se realice en las primeras horas de la mañana. Se debe determinar la glucemia y cetonuria 6 h y 1 h antes de la intervención. Cuando el valor de la glucemia 6 h antes supera los 200 mg/dL (11,1 mmol/L) se administrarán de 5 a 8 U de insulina rápida s.c., mediante el control nuevamente de la glucemia 1 h antes de la intervención. Muchos autores aconsejan no utilizar insulina rápida en esta etapa por el riesgo de hipoglucemia intraoperatoria. Se aconseja utilizar solución glucosada al 5% durante todo el acto quirúrgico y si es necesario agregar una perfusión de suero fisiológico. Existe otro esquema, según nuestra experiencia, que consiste en administrar $^1/_4$ de la dosis de insulina NPH matinal 1 h antes de la operación. Otro esquema consiste en administrar insulina por vía i.v., en dosis de 3 a 5 U/h, con control cada 60 min de las variaciones de la glucemia, simultáneamente con una solución glucosada. En cuanto a la anestesia se debe aceptar el criterio del anestesista que forma parte del equipo interdisciplinario, pues no existen contraindicaciones específicas por la DM.

Postoperatorio

En el postoperatorio inmediato se debe mantener la alimentación parenteral con solución glucosada al 5% a un ritmo de 30 gotas/min, con un aporte mínimo asegurado de 100 a 125 g de glucosa en las primeras 24 h para evitar la acidosis postoperatoria. Esto debe mantenerse hasta que se autorice la alimentación p. o. de acuerdo con el criterio del cirujano, a partir de una alimentación líquida y luego blanda, según la tolerancia y el tipo de intervención quirúrgica. La insulinoterapia en este período será con insulina rápida cada 6 h por vía s.c. según la glucemia. Al día siguiente puede ser conveniente aplicar una pequeña dosis basal de insulina NPH o lenta para asegurar una correcta insulinización. El postoperatorio mediato debe ser lo más corto posible. Salvo excepciones, antes de la semana la dieta debe ser la habitual. Después de las 48 h se puede reiniciar el esquema de insulina intermedia y las correcciones con insulina rápida según el esquema previo a la intervención o con hipoglucemiantes orales, con investigación de la glucemia preprandial y aplicación de insulina rápida si fuera necesario para prevenir picos hiperglucémicos. Se aconseja no mantener más de 48 h el esquema de insulina rápida s.c. cada 6 h con el fin de evitar la labilidad metabólica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Calvagno, M. Pie diabético. En: Ruiz M, edit. Diabetes Mellitus. 4.ª ed. Buenos Aires: Akadia, 2011; 613-629.

Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. JAMA 2005; 294: 1782-1787.

Parving H, Persson F, Lewis J, Lewis E, Hollenberg N. Aliskiren combined with Losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 58: 2433-2446.

Ruiz M. Prevención de la nefropatía diabética. ALAD 2007; 15(2).

So WY, Ma RC, Ozaki R, Tong PC, Ng MC, Ho CS et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition in type 2 diabetic patients-interaction with ACE insertion/deletion polymorphism. Kidney Int 2006; 69: 1438-1443.

Hipoglucemia

C. Rey-Joly Barroso

CAPÍTULO 11

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

CONCEPTO

La hipoglucemia se define como un síndrome plurietiológico de diagnóstico cierto infrecuente, a excepción de los diabéticos tratados con insulina o con fármacos hipoglucemiantes, que se expresa clínicamente por manifestaciones relacionadas con el descenso en la concentración de la glucosa plasmática. Dichas manifestaciones se corresponden con disfunción variable del SNC y con la activación hormonal contrarreguladora.

REGULACIÓN DE LA GLUCEMIA

En individuos normales, la concentración plasmática de glucosa se mantiene entre unos estrechos límites (60-100 mg/dL [3,34-5,55 mmol/L]) durante las 24 h del día merced a la eficacia de diversos mecanismos homeostáticos, hormonalmente controlados, que mantienen un adecuado balance entre la producción y el consumo de glucosa. La principal fuente de glucosa es la dieta, la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas, y la gluconeogénesis renal. Durante el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

abscesos cuando el agente etiológico es *P. aeruginosa*. El tratamiento consiste en aplicar el antibiótico sensible en tandas más prolongadas que en los pacientes no diabéticos. La tuberculosis es más frecuente después de instalada la DM. La prevalencia de tuberculosis es mayor en los jóvenes con un índice de masa corporal bajo y su frecuencia depende del mal control metabólico.

La asociación de sida y diabetes es rara, si bien en estudios necrópsicos se ha encontrado que casi la mitad de los pacientes infectados con citomegalovirus tenía inclusiones citomegálicas en las células del páncreas sin que hayan presentado diabetes. Se supone que la disminución de los linfocitos T colaboradores sería una causa para que exista menor predisposición para desarrollar una DM 1 por mecanismo autoinmunitario. Las infecciones pueden desencadenar una descompensación hiperosmolar no cetósica.

Intervenciones quirúrgicas y diabetes

Las intervenciones quirúrgicas en el paciente diabético no tienen limitaciones, aunque se deben conocer los elementos y las variables de atención y protección para una terapéutica eficaz. La mortalidad perioperatoria en la actualidad no difiere de la de los no diabéticos. Estos resultados alentadores se obtienen gracias a la atención disciplinada y ordenada de un equipo multidisciplinario (cirujano, diabetólogo, anestesista y personal del equipo de salud). Cuando se plantea una intervención quirúrgica en un diabético debe estudiarse en tres áreas: 1) control metabólico y complicaciones crónicas presentes; 2) importancia de la enfermedad quirúrgica que motiva la intervención, y 3) acto operatorio propiamente dicho. El esquema terapéutico en estas circunstancias se divide en las tres etapas que se exponen a continuación.

Preoperatorio

El *preoperatorio* comprende desde que se plantea la intervención quirúrgica hasta 24 h antes de su realización. El tratamiento consistirá en normalizar la glucemia y controlar el estado general. El *preoperatorio inmediato* incluye las 24 h inmediatamente anteriores a la operación. Si el control metabólico es bueno se continúa el mismo tratamiento, pero si el paciente presenta valores glucémicos elevados es conveniente iniciar tratamiento con insulina de acción rápida antes de cada comida según la glucemia determinada con tiras reactivas y la dosis se calcula con el 10% de la diferencia a 150 mg/dL (8,3 mmol/L) (p. ej., glucemia 300 mg/dL [16,6 mmol/L] diferencia a 150 mg/dL [8,3 mmol/L] es 150, y el 10% es 15 unidades); no se debe superar las 15 U en cada dosis para evitar las hipoglucemias.

En caso de náuseas y vómitos se debe administrar líquidos por vía parenteral, con aporte mínimo de 150 g de glucosa en 24 h, y aplicar insulina rápida cada 6 h según la glucemia de acuerdo con el esquema anterior. Deben suspenderse los hipoglucemiantes orales el día anterior.

Acto quirúrgico

Este período se extiende desde 6 h antes de la operación hasta el final del acto quirúrgico. Es preferible que la operación se realice en las primeras horas de la mañana. Se debe determinar la glucemia y cetonuria 6 h y 1 h antes de la intervención. Cuando el valor de la glucemia 6 h antes supera los 200 mg/dL (11,1 mmol/L) se administrarán de 5 a 8 U de insulina rápida s.c., mediante el control nuevamente de la glucemia 1 h antes de la intervención. Muchos autores aconsejan no utilizar insulina rápida en esta etapa por el riesgo de hipoglucemia intraoperatoria. Se aconseja utilizar solución glucosada al 5% durante todo el acto quirúrgico y si es necesario agregar una perfusión de suero fisiológico. Existe otro esquema, según nuestra experiencia, que consiste en administrar $^1/_4$ de la dosis de insulina NPH matinal 1 h antes de la operación. Otro esquema consiste en administrar insulina por vía i.v., en dosis de 3 a 5 U/h, con control cada 60 min de las variaciones de la glucemia, simultáneamente con una solución glucosada. En cuanto a la anestesia se debe aceptar el criterio del anestesista que forma parte del equipo interdisciplinario, pues no existen contraindicaciones específicas por la DM.

Postoperatorio

En el postoperatorio inmediato se debe mantener la alimentación parenteral con solución glucosada al 5% a un ritmo de 30 gotas/min, con un aporte mínimo asegurado de 100 a 125 g de glucosa en las primeras 24 h para evitar la acidosis postoperatoria. Esto debe mantenerse hasta que se autorice la alimentación p. o. de acuerdo con el criterio del cirujano, a partir de una alimentación líquida y luego blanda, según la tolerancia y el tipo de intervención quirúrgica. La insulinoterapia en este período será con insulina rápida cada 6 h por vía s.c. según la glucemia. Al día siguiente puede ser conveniente aplicar una pequeña dosis basal de insulina NPH o lenta para asegurar una correcta insulinización. El postoperatorio mediato debe ser lo más corto posible. Salvo excepciones, antes de la semana la dieta debe ser la habitual. Después de las 48 h se puede reiniciar el esquema de insulina intermedia y las correcciones con insulina rápida según el esquema previo a la intervención o con hipoglucemiantes orales, con investigación de la glucemia preprandial y aplicación de insulina rápida si fuera necesario para prevenir picos hiperglucémicos. Se aconseja no mantener más de 48 h el esquema de insulina rápida s.c. cada 6 h con el fin de evitar la labilidad metabólica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Calvagno, M. Pie diabético. En: Ruiz M, edit. Diabetes Mellitus. 4.ª ed. Buenos Aires: Akadia, 2011; 613-629.

Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. JAMA 2005; 294: 1782-1787.

Parving H, Persson F, Lewis J, Lewis E, Hollenberg N. Aliskiren combined with Losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 58: 2433-2446.

Ruiz M. Prevención de la nefropatía diabética. ALAD 2007; 15(2).

So WY, Ma RC, Ozaki R, Tong PC, Ng MC, Ho CS et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition in type 2 diabetic patients-interaction with ACE insertion/deletion polymorphism. Kidney Int 2006; 69: 1438-1443.

Hipoglucemia

C. Rey-Joly Barroso

CAPÍTULO 11

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

CONCEPTO

La hipoglucemia se define como un síndrome plurietiológico de diagnóstico cierto infrecuente, a excepción de los diabéticos tratados con insulina o con fármacos hipoglucemiantes, que se expresa clínicamente por manifestaciones relacionadas con el descenso en la concentración de la glucosa plasmática. Dichas manifestaciones se corresponden con disfunción variable del SNC y con la activación hormonal contrarreguladora.

REGULACIÓN DE LA GLUCEMIA

En individuos normales, la concentración plasmática de glucosa se mantiene entre unos estrechos límites (60-100 mg/dL [3,34-5,55 mmol/L]) durante las 24 h del día merced a la eficacia de diversos mecanismos homeostáticos, hormonalmente controlados, que mantienen un adecuado balance entre la producción y el consumo de glucosa. La principal fuente de glucosa es la dieta, la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas, y la gluconeogénesis renal. Durante el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

período posprandial, la producción endógena de glucosa se encuentra suprimida y el metabolismo y almacenamiento, incrementados. En esta *fase anabólica* del metabolismo la insulina, segregada por las células β pancreáticas, es la hormona responsable del cese de la producción hepática de glucosa a la vez que estimula su utilización por los tejidos insulinosensibles. Por el contrario, en el período de ayuno o postabsortivo se intensifica la producción de glucosa y disminuye sensiblemente su consumo. Esta *fase catabólica* del metabolismo se caracteriza por el estímulo en la producción hepática de glucosa, a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, mediada por la secreción de glucagón por las células α pancreáticas, y la participación en distinto grado de catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento.

Por otra parte, también el páncreas recibe la acción de neurotransmisores que modulan la secreción insulínica: el efecto α-adrenérgico que ejerce el sistema simpático inhibe su liberación, mientras que el sistema nervioso parasimpático tiene sobre la glándula la acción opuesta. En circunstancias normales, los sistemas señalados son efectivos para mantener un adecuado equilibrio entre la producción y el consumo de glucosa. Cuando la glucosa plasmática desciende a valores inferiores a los normales (alrededor de 55 mg/dL [3,1 mmol/L]) se ponen en marcha unos mecanismos representados por la disminución o supresión de la secreción insulínica y la elevación de las hormonas contrarreguladoras, en especial glucagón y adrenalina.

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

La clasificación tradicional de la hipoglucemia en dos grandes grupos, *de ayuno o postabsortiva* y *posprandial o reactiva,* ha sido sustituida actualmente por una categorización clínica en función de la existencia o no de DM, y en ausencia de DM la aparición de hipoglucemia se contempla en dos marcos diferentes: en circunstancias de enfermedad o en situación aparente de salud (tabla 11-1).

Existen varios criterios que tienen en cuenta este nuevo enfoque y que pueden servir de ayuda en el reconocimiento de la causa y en el planteamiento del diagnóstico diferencial: 1) la hipoglucemia más frecuente, con gran diferencia sobre las otras etiologías, es la que aparece en la mayoría de los pacientes con DM tipo 1, y también en muchos con tipo 2, en tratamiento intensivo con insulina, con sulfonilureas o ambos; 2) la hipoglucemia considerada de ayuno puede dar lugar a sintomatología de aparición posprandial, pero no exclusivamente posprandial y, al contrario, la hipoglucemia posprandial puede cursar con clínica en situación de ayuno; 3) en sujetos aparentemente sanos, la ingesta equivocada o deliberada de sustancias o fármacos, incluidos la insulina y los medicamentos inductores de su secreción, constituye la causa más frecuente de hipoglucemia; 4) en los pacientes hospitalizados con enfermedades graves, la acción de los fármacos, incluidos la insulina o los agentes hipoglucemiantes, en el marco de una malnutrición, fallos orgánicos o infecciones graves, es responsable del cuadro hipoglucémico, y 5) la presencia de sintomatología hipoglucémica posprandial («hipoglucemia reactiva»), sin que se demuestre un descenso en la concentración plasmática de glucosa, como se demuestra la mayoría de las veces, se considera actualmente un trastorno funcional en el que los síntomas no son debidos a hipoglucemia y cuyo reconocimiento se engloba actualmente bajo el término de «seudohipoglucemia».

En la tabla 11-1 se relacionan las causas que, con mayor frecuencia, originan una hipoglucemia en el paciente adulto. En la infancia, la etiología de la hipoglucemia reconoce las mismas causas que las incluidas en la tabla, a excepción de los déficits enzimáticos, que son más prevalentes en esa etapa de la vida y que se comentan en otros capítulos de esta sección. Del mismo modo, las hipoglucemias más frecuentes que están en relación con la diabetes mellitus, de fisiopatología y enfoque terapéutico diferentes, se abordan en esta sección en el capítulo dedicado a los distintos aspectos de esta enfermedad.

Tabla 11-1 Causas de hipoglucemia en el adulto

Pacientes en tratamiento
- Fármacos y sustancias
  - Insulina, sulfonilureas, glinidas
  - Alcohol
  - Fármacos
  - Otras sustancias
- Insuficiencias orgánicas graves
  - Insuficiencia hepática, renal o cardíaca
  - Sepsis
  - Inanición
- Deficiencias hormonales
  - Cortisol
  - Adrenalina y glucagón
- Tumores extrapancreáticos

Personas aparentemente sanas
- Hiperinsulinismo endógeno
  - Insulinoma
  - Trastornos funcionales de las células β (nesidioblastosis)
    - Hiperplasia insular de páncreas no insulinomatosa del adulto
    - Intervención quirúrgica bariátrica
  - Hipoglucemia insulínica autoinmunitaria
  - Secretagogos insulínicos
  - Otras situaciones
- Hipoglucemia facticia o inducida

PACIENTES EN TRATAMIENTO

Fármacos y sustancias

En primer lugar debe considerarse el tratamiento con *insulina, sulfonilureas* o *guanidas* como principal causa de hipoglucemia también en pacientes sin diabetes, pero en los que casualmente se ha indicado su administración. Estos fármacos suprimen la producción hepática de glucosa a la vez que estimulan su utilización. En segundo lugar se debe contemplar la ingesta de *alcohol,* en la que típicamente suele aparecer la hipoglucemia después de algunos días de ingesta continuada o exagerada acompañada de escasa o nula entrada de alimentos. En estas circunstancias, la gluconeogénesis se inhibe, pero no así la glucogenólisis, por lo que las manifestaciones hipoglucémicas aparecen cuando los depósitos de glucógeno se han deplecionado como consecuencia de la falta de aporte alimentario o por la existencia de base, reconocida o no, de una situación de malnutrición. Por último, numerosas veces la ingestión o administración de diversos *fármacos y sustancias* se ha intentado relacionar con el desarrollo de una hipoglucemia. Sin embargo, la relación causa-efecto no siempre se ha podido establecer, de ahí que sean diversas las evidencias que, por ahora, permiten mantener esta relación. Entre los fármacos implicados se encuentran antiarrítmicos como cibenzolina, quinina y disopiramida, propranolol y pentamidina, los cuales estimulan la liberación insulínica. El último de los fármacos, además, parece inducir una citólisis de las células β. Algunas quinolonas se han relacionado asimismo con la aparición de episodios hipoglucémicos, al igual que se ha señalado con indometazina, glucagón, litio y propoxifeno, entre otros. Los salicilatos pueden ocasionar hipoglucemia (por lo general, en niños) por mecanismo poco claro, aunque podría existir una interacción con el receptor de la sulfonilurea. Al parecer, algunas hierbas incorporadas como productos medicinales (alfalfa, áloe, diente de león, mirra o salvia) pueden hacer disminuir la glucemia. La ingesta habitual del fruto inmaduro de la *Blighia sapida* (árbol jamaicano), por su contenido en hipoglicina, bloquea la gluconeogénesis e induce graves hipoglucemias.

Insuficiencias orgánicas graves

En ocasiones, la hipoglucemia aparece en pacientes hospitalizados por enfermedades graves, en particular con insuficiencias orgánicas avanzadas, sepsis o inanición.

La *insuficiencia hepática grave* interfiere con la producción de glucosa por el hígado, al igual que ocurre en las hepatitis víricas graves y en las cirrosis avanzadas. La pérdida de la capacidad inactivante de la insulina por el hígado contribuye asimismo a la disminución de los valores plasmáticos de glucosa. En algunos pacientes con *insuficiencia renal crónica,* la hipoglucemia tiene probablemente un origen multifactorial; en su desarrollo participan en distinto grado la malnutrición o la inanición que acompaña al grave fracaso renal, la acción de los

fármacos prescritos o la aparición de una sepsis. Otros factores que pueden ser contribuyentes estarían representados por el déficit de precursores (alanina, glutamina), la inhibición de la gluconeogénesis hepática por las toxinas urémicas, así como, en estadios avanzados, la reducción del aclaramiento renal de la insulina y el descenso en la gluconeogénesis renal. En la *insuficiencia cardíaca,* el cuadro hipoglucémico ocasional es menos comprendido, aunque en su patogénesis podrían encontrarse implicados la elevación de las concentraciones plasmáticas de lactato y los fallos hepático y renal que aparecen en el contexto del cuadro, los cuales probablemente interfieren de forma conjunta con la gluconeogénesis.

La *sepsis* es una causa frecuente de hipoglucemia, muy especialmente en el paciente crítico. En estos enfermos existe un incremento en la utilización de glucosa por el músculo esquelético y por los tejidos ricos en macrófagos (hígado, bazo, pulmón), probablemente mediado por la acción de citocinas y ligado, al menos inicialmente, a un aumento en la producción de glucosa. El posterior descenso en la producción con mantenimiento de una elevada utilización de la glucosa explica el cuadro hipoglucémico, que se acompaña de una disminución en las respuestas glucorreguladoras apropiadas.

En la *inanición,* la hipoglucemia se puede explicar por la pérdida corporal universal de los depósitos grasos y, en consecuencia, la ausencia de precursores para la gluconeogénesis (p. ej., aminoácidos) necesarios para incrementar la producción de glucosa al ritmo que exige su utilización. El tratamiento de estos enfermos con nutrición artificial (enteral o parenteral) con adición de insulina o secretagogos de la misma puede ser responsable, al disminuir o retirar la nutrición artificial, de favorecer la aparición del cuadro hipoglucémico, al igual que ocurre si se incrementa la sensibilidad a la insulina (disminución o supresión del tratamiento glucocorticoideo). En la caquexia con depleción grasa, como la que acompaña a las neoplasias, el mecanismo responsable destacado sería el déficit exagerado de los ácidos grasos libres. Sin la lógica trascendencia de los procesos anteriormente citados, el déficit no infrecuente de alanina en el tercer trimestre de un embarazo normal podría explicar la aparición de hipoglucemia.

Deficiencias hormonales

La falta de *cortisol* interfiere con la gluconeogénesis hepática, así como con la movilización de los precursores gluconeogénicos. En el defecto de secreción de hormona del crecimiento existe un aumento en la sensibilización a la insulina. Las dos situaciones señaladas suelen causar hipoglucemia con manifestaciones muy intensas casi exclusivamente en niños. No obstante, ninguna de las dos hormonas suele ser crítica en la prevención de la hipoglucemia en la edad adulta. Sin embargo, en pacientes mayores con enfermedad de Addison o hipopituitarismo (a veces, paucisintomáticas o silentes) sometidos a ayuno prolongado pueden ser responsables de la aparición de los síntomas hipoglucémicos. Los déficits en la secreción de catecolaminas y glucagón son raros y no parecen explicar aisladamente la aparición de hipoglucemia. En cambio, el déficit combinado de *adrenalina* y *glucagón* se puede observar en algunos pacientes con DM tipo 1, con un incremento importante del riesgo de desarrollar hipoglucemia. En general, los déficits hormonales originan hipoglucemias de ayuno moderadas; la sintomatología más llamativa es la de la endocrinopatía de base.

Tumores extrapancreáticos

La hipoglucemia que acompaña a las neoplasias suele acontecer en pacientes con grandes tumores, por lo general de estirpe mesenquimatosa (mesoteliomas, sarcomas retroperitoneales), pero también en compañía de hepatocarcinomas y carcinomas gastrointestinales, renales y suprarrenales, y más raramente leucosis y linfomas. El mecanismo por el que estos tumores producen hipoglucemia se debe a la sobreproducción de una forma incompletamente procesada del factor II de crecimiento con capacidad insulínica (pro-IGF-II), aunque más raramente también se han señalado cuadros hipoglucémicos ligados a sobreproducción de IGF-I. La relación plasmática entre IGF-II e IGF-I está elevada, al igual que la concentración de IGF-II libre y de pro-IGF-II. El aumento de la producción de los factores señalados y la acción que estos ejercen sobre las células dianas, y posiblemente la inhibición de la secreción de glucagón y hormona del crecimiento por el IGF-II, además del aumento del consumo de glucosa por el propio tumor, contribuyen al desarrollo de la hipoglucemia. La máxima reducción posible del tumor suele mejorar la hipoglucemia, al igual que lo hace el tratamiento con glucocorticoides y la hormona del crecimiento, solos o en combinación.

PERSONAS APARENTEMENTE SANAS

Hiperinsulinismo endógeno

Las hipoglucemias que se incluyen en este grupo se deben a causas raras de hipoglucemia y están representadas por el hiperinsulinismo endógeno debido a un tumor de las células β (insulinoma) o a un trastorno funcional de dichas células (nesidioblastosis), a un descenso glucémico de mecanismo autoinmunitario, a la acción hipoglucemiante de secretagogos insulínicos, a otros mecanismos inusuales o poco conocidos y a la acción de la insulina exógena administrada de forma equivocada o subrepticiamente.

Insulinoma

El tumor de las células β pancreáticas es el prototipo causal más frecuente de hiperinsulinismo endógeno en el adulto. Su incidencia se estima en 1/250 000 pacientes/año. En el 80% de los casos se trata de un adenoma único, de localización predominante en cuerpo y cola del páncreas; en un 10% son adenomas múltiples, y entre el 5% y el 10% corresponde a un carcinoma. El tumor puede aparecer a cualquier edad, aunque el 80% lo hacen entre los 30 y los 60 años, muy infrecuente por debajo de los 10 años y después de los 70 años. La prevalencia parece ser similar en ambos sexos. En ocasiones, el insulinoma forma parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN-I) que incluye, además, adenomas hipofisarios e hiperparatiroidismo. El diagnóstico de insulinoma se apoya en la sospecha clínica ante manifestaciones de neuroglucopenia crónica (trastornos de la conducta, cambios insidiosos de la personalidad, amnesia) y en la aparición de hipoglucemia durante la realización de la prueba de ayuno. La mayoría de los pacientes (75%) desarrollan signos y síntomas de hipoglucemia en las primeras 24 h y casi el 100% a las 72 h. La determinación de glucemia e insulinemia a intervalos regulares y de forma obligada cuando aparece la sintomatología confirma la disminución de la glucosa plasmática (menos de 50 mg/dL [2,8 mmol/L]) y el aumento en la secreción de insulina (más de 5 μU/mL [35 pmol/L]). En la última muestra que se obtenga en un paciente sintomático se determinarán además las concentraciones plasmáticas de proinsulina y péptido-C, que se encontrarán elevadas. En presencia de hipoglucemia en un paciente con sospecha de insulinoma pero sin alteraciones hormonales definidas, deberá valorarse conjuntamente las concentraciones de insulina, proinsulina y péptido-C, que se mostrarán inapropiadamente elevadas en relación con la baja concentración de la glucosa plasmática.

La rentabilidad de las distintas pruebas para la localización del insulinoma (ecografía, arteriografía selectiva, TC, RM, cateterismo venoso portal, estimulación intraarterial con calcio, gammagrafía con octreótido, PET con diferentes marcadores) depende de la experiencia de cada centro o grupo de trabajo. En la actualidad, la palpación cuidadosa del páncreas por un cirujano experto y la ecografía intraoperatoria se consideran los elementos de máxima sensibilidad en la localización del tumor y en el subsiguiente planteamiento quirúrgico.

Trastornos funcionales de las células β (nesidioblastosis)

En alrededor del 4% de los pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica endógena no se demuestra la existencia de un insulinoma sino que presentan una afección difusa de los islotes, algunos con hipertrofia y otros con hiperplasia, que se acompaña de un núcleo alargado e hipercromático de las células β. Esta situación se conoce como nesidioblastosis, aunque el reconocimiento de todas las características histológicas descritas no siempre está presente. Considerada en la actualidad como un trastorno funcional de las células insulares, engloba dos cuadros clínicos diferenciados:

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- *Hiperplasia insular pancreática no insulinomatosa del adulto*. Son pacientes que presentan crisis de neuroglucopenia causadas por un hiperinsulinismo endógeno que con frecuencia, aunque no siempre, aparecen después de una ingesta. Suele incidir en varones y, como regla, los estudios pancreáticos de imagen son negativos. El diagnóstico de la hiperfunción difusa de las células β suele confirmarse mediante la prueba de la estimulación arterial selectiva con calcio.
- Algunos pacientes obesos sometidos a *cirugía bariátrica* (cortocircuito gástrico en Y de Roux) desarrollan, por lo general después de varios meses de la intervención, las alteraciones histológicas anteriormente descritas y cursan con manifestaciones hipoglucémicas de difícil control. La patogenia no está claramente establecida, pero si fracasa el tratamiento médico con α-glucosidasa u octreótrido puede estar indicada la realización de una pancreatectomía parcial.

Hipoglucemia insulínica autoimmune

Se puede expresar en algunos pacientes portadores de *anticuerpos frente a la insulina* como una hipoglucemia intermitente, con aumento de la insulina y subsiguiente disminución de la glucosa plasmática, como consecuencia de la liberación de la insulina de los inmunocomplejos formados con los autoanticuerpos. El proceso es raro, suele incidir en enfermos con historia de otras enfermedades autoinmunitarias y tiende a manifestarse durante la fase posprandial tardía. Un cuadro hipoglucémico similar se ha descrito en pacientes con alta capacidad para fijar la insulina a una paraproteína monoclonal circulante. En unos pocos enfermos, también con historia de procesos autoinmunitarios, se ha demostrado la existencia de *autoanticuerpos frente al receptor de la insulina* que, aunque suele ser causa de insulinorresistencia, en algunos casos origina hipoglucemia porque posiblemente los autoanticuerpos remedan los efectos de la insulina.

Secretagogos insulínicos

La acción de sulfonilureas o glinidas circulantes puede producir un patrón clínico y bioquímico similar al del insulinoma, aunque se puede diferenciar merced a la determinación plasmática del secretagogo responsable.

Otras situaciones

Aunque con bastante rareza se ha señalado algún caso de hipoglucemia insulínica ligada a una mutación del receptor de insulina, una hiperinsulinemia inducida por el ejercicio y algún cuadro hipoglucémico derivado de una secreción ectópica de insulina.

Hipoglucemia facticia o inducida

La inyección de insulina o la administración de sulfonilureas (o glinidas) en pacientes no diabéticos, casual o deliberadamente, originan un cuadro clínico que se puede prestar a confusión con el insulinoma. Suelen aparecer como responsables personas relacionadas con la profesión sanitaria o familiares de diabéticos, sin que se deba olvidar a los pacientes o personas con propensión a la simulación. Esta forma de hipoglucemia debe ser siempre tenida en cuenta ante signos y síntomas hipoglucémicos de origen poco claro. En estos casos se deberá recurrir a la determinación de proinsulina y de péptido-C, que serán normales o bajos en la hipoglucemia por administración inadecuada de insulina. La proinsulina será también normal o baja en la ingestión de sulfonilureas u otros secretagogos y el péptido-C estará elevado, por lo que si se sospecha esta etiología deberá determinarse la presencia del fármaco en plasma u orina.

A pesar de lo comentado no se debe olvidar, aunque sea infrecuente, el error analítico. En ocasiones, a pesar de utilizar métodos cuantitativos fiables para determinar la glucemia, el metabolismo continuado de la sangre *ex vivo,* en especial ante la existencia de leucocitosis, eritrocitosis o trombocitosis, o si se retrasa la separación de los elementos formes del suero, el resultado que se obtenga puede corresponder a un descenso «irreal» de la concentración plasmática de glucosa (seudohipoglucemia).

CUADRO CLÍNICO

Dado que las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia son inespecíficas, la aparición en un paciente de una constelación sintomática que haga sospechar fundadamente su existencia debe confirmarse mediante el cumplimiento de la *tríada de Whipple:* 1) síntomas y signos compatibles con hipoglucemia; 2) constatación mediante un método cuantitativo adecuado del descenso glucémico a valores capaces de explicar las manifestaciones clínicas, y 3) desaparición de la sintomatología tras alcanzarse la normalidad en la concentración de la glucemia. No obstante, debe tenerse en cuenta que el umbral glucémico es dinámico, y las manifestaciones clínicas pueden desencadenarse con concentraciones de glucosa inferiores a 55 mg/dL (3,1 mmol/L) en pacientes con hipoglucemias recurrentes o a concentraciones más elevadas en diabéticos mal controlados.

Los *síntomas neurogénicos o autonómicos* son consecuencia de los cambios fisiológicos causados por la descarga simpático-adrenal puesta en marcha por la hipoglucemia. Unos síntomas están mediados por las catecolaminas como las palpitaciones, temblor, ansiedad o excitación, y otros por la acetilcolina como sudación, sensación de hambre y parestesias. Esta constelación sintomática, que alerta en la mayoría de los casos del desarrollo de la hipoglucemia, puede estar ausente o ser poco evidente en pacientes diabéticos con neuropatía muy evolucionada, e incluso quedar enmascarada por las manifestaciones neuroglucopénicas en casos en que la neuroglucopenia se instaure muy lentamente.

Los *síntomas neuroglucopénicos* están directamente relacionados con la deprivación de glucosa del SNC, son fácilmente observables y pueden ser causa de lesiones irreversibles. Consisten en cefalea, fatiga o laxitud, trastornos de la conducta, torpor mental, trastornos cognitivos, alteración del comportamiento, visión borrosa, diplopía, alucinaciones o amnesia, y con descensos glucémicos más acusados pueden aparecer convulsiones y pérdida de la conciencia, que pueden abocar al coma y a la muerte si no se corrige el déficit del aporte de glucosa. Se ha señalado el desarrollo de hipotermia y de fiebre posthipoglucémica tras la instauración de un cuadro neuroglucopénico.

Los signos que acompañan a la hipoglucemia, palidez y diaforesis, están relacionados con la vasoconstricción cutánea adrenérgica y con la activación colinérgica de las glándulas sudoríparas. La frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica se hallan ligeramente elevadas. Aunque la expresividad clínica de los cuadros hipoglucémicos es muy variable de un sujeto a otro y en ocasiones es difícil adscribir una manifestación determinada a la producción excesiva de catecolaminas o al cuadro neuroglucopénico (pacientes diabéticos tratados o no con insulina, diferentes percepciones de los síntomas), el patrón sintomático que se desarrolla en un paciente concreto suele ser siempre el mismo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la hipoglucemia se basa en la correcta valoración de los síntomas y signos autonómicos y de los síntomas neuroglucopénicos, así como en el estricto cumplimiento de la tríada de Whippel. Si la sintomatología clínica no se acompaña de un descenso en la concentración de glucosa, en un paciente no diabético, el diagnóstico de hipoglucemia no se debe mantener. La anamnesis y la exploración clínica cuidadosamente realizadas ante una hipoglucemia confirmada pueden orientar en bastantes casos la etiología, así como las determinaciones analíticas o pruebas complementarias para realizar y orientar el posterior tratamiento. Debe insistirse en recoger detalladamente la historia farmacológica, incluidos insulina y secretagogos insulínicos aunque el paciente no los tenga indicados, los tratamientos paramédicos si existen y el consumo habitual de alcohol. En esta primera aproximación será posible reconocer la existencia de una enfermedad orgánica grave, una deficiencia endocrina o la presencia de un tumor extrapancreático.

Si la causa de la hipoglucemia no queda patente, y el sujeto en apariencia está sano, se determinarán las concentraciones plasmáticas de glucosa, insulina, péptido-C, proinsulina y β-hidroxibutirato

durante un episodio de hipoglucemia espontánea, a la vez que observar la respuesta de la glucosa plasmática a los 30 min de una inyección de 1 mg de glucagón. Una concentración de β-hidroxibutirato igual o inferior a 27 mg/dL (2,7 mmol/L) y un ascenso de la glucemia (superior a 25 mg/dL; 1,4 mmol/L) indicarán que la insulina se encuentra inapropiadamente elevada, aunque las otras determinaciones hormonales no sean claramente diagnósticas.

Ante la sospecha de hiperinsulinismo endógeno en ausencia de episodios hipoglucémicos espontáneos, se indicará una prueba de ayuno que se puede prolongar 72 h o hasta que se desarrolle la sintomatología hipoglucémica. En ese momento se procederá a realizar una extracción para las determinaciones analíticas antes de indicar el tratamiento. Es obligatorio mantener cateterizada una vena periférica para infundir glucosa si fuera necesario. Cuando los síntomas hipoglucémicos tengan una presentación posprandial (3-4 h después de una ingesta) se procederá de la misma manera pero con un diseño de la prueba que remede en lo posible el contexto que se ha relatado, incluida la ingesta de los alimentos que se consideren responsables del cuadro.

En los casos de hiperinsulinismo endógeno, la glucemia se situará en valores de 55 mg/dL (3,0 mmol/L) o inferiores, la concentración de insulina plasmática será superior a los 5 μU/mL (35 pmol/L), el péptido-C mayor de 0,61 ng/mL (0,2 nmol/L) y la proinsulina igual o superior a los 5 pmol/L. Ante estos hallazgos, compatibles con la existencia de un tumor de las células β, se procederá a la localización del tumor pancreático mediante algunas de las técnicas que se han señalado en el tema del insulinoma. En la nesidioblastosis, las alteraciones analíticas serán similares pero las pruebas de imagen negativas, por lo que se indicará una estimulación intraarterial pancreática con calcio, mediante cateterismo selectivo de las arterias pancreáticas y determinación de insulina en venas hepáticas, que proporcionará el diagnóstico.

En casos de administración exógena de insulina las concentraciones de péptido-C y proinsulina serán bajas, mientras que en la ingesta de fármacos hipoglucemiantes la proinsulina estará normal o descendida; en esta situación se debe proceder a la búsqueda en plasma del fármaco responsable. Finalmente, en los casos de hipoglucemia autoinmunitaria el hallazgo que suele orientar el diagnóstico es la elevación exagerada de la insulina plasmática, lo que obliga a analizar la existencia de anticuerpos frente a la insulina.

TRATAMIENTO

El tratamiento tiene como finalidad un doble objetivo: en primer lugar corregir la hipoglucemia, eliminar la sintomatología y restaurar la conciencia en los casos graves, y en segundo lugar adoptar las medidas adecuadas para prevenir crisis posteriores. Siempre que sea posible, la aparición de síntomas debe seguirse de la ingestión de hidratos de carbono de absorción rápida con el fin de yugular el cuadro y reponer los depósitos hepáticos de glucógeno.

En pacientes estuporosos o en coma en los que se sospecha que la hipoglucemia es responsable de la alteración de la conciencia se administrará de 25 a 50 g de glucosa (solución al 50%) i.v. en forma de pulsos, y se seguirá de una perfusión continua de suero glucosado hasta que el paciente sea capaz de ingerir alimentos. Se procurará extraer previamente una muestra de sangre para la determinación posterior de glucosa y de otras hormonas. En los casos graves se puede administrar además 1 mg de glucagón por vía i.m. o s.c. Este último tratamiento, que también puede ser el inicial, no suele ser efectivo en los casos en que exista una depleción de los depósitos hepáticos de glucógeno (malnutrición, ingesta de alcohol). Cuando la hipoglucemia está relacionada con la administración de insulinas lentas o sulfonilureas de vida media larga, la perfusión intravenosa de glucosa deberá mantenerse algún tiempo (12, 24 o 48 h) por el peligro de recidiva de la hipoglucemia. Si el trastorno de la conciencia es grave y de varias horas de duración, la recuperación es más rápida si adicionalmente se trata el edema cerebral (dexametasona, manitol).

En casos de insulinoma, el tratamiento de elección será siempre el quirúrgico. La enucleación del adenoma único o doble, o la pancreatectomía parcial (cola, cuerpo y cola) cuando no se haya localizado el adenoma, consiguen la curación o en la mayoría de los casos la euglucemia durante bastante tiempo. La pancreatectomía parcial también se ha preconizado en los trastornos funcionales de las células β (nesidioblastosis).

En los raros casos de carcinoma insular metastásico se recurrirá al tratamiento médico y a la reducción quirúrgica de la masa tumoral. El *diazóxido* es un potente hipotensor con efecto hiperglucemiante que inhibe la secreción de insulina y probablemente la utilización periférica de glucosa. Se administra por p.o. o i.v. de 300-1200 mg/día en dosis repartidas. Dado que provoca retención hidrosalina deberá acompañarse de la administración de un diurético (p. ej., furosemida). Otros efectos indeseables del diazóxido son hipertricosis, náuseas, dolor abdominal, hiperuricemia o agranulocitosis. El octreótido, un análogo de la somatostatina, a dosis de 100-600 mg/día por vía s.c., mejora la hipoglucemia insulínica en algunos casos, pero en otros se ha mostrado ineficaz. El tratamiento citostático que se ha mostrado más efectivo en paliar la sintomatología de pacientes con insulinoma maligno es la combinación de estreptozotocina y doxorrubicina, y el 5-fluorouracilo.

La hipoglucemia debida a tumores extrapancreáticos se controlará mediante la reducción tumoral con cirugía, radioterapia o tratamiento citostático, seguida de la administración de diazóxido como antes se ha indicado. Las hipoglucemias relacionadas con fármacos (cibenzolina, quinina, propranolol, pentamidina) se tratarán mediante la supresión del fármaco o las oportunas modificaciones dietéticas en las hipoglucemias relacionadas con el alcohol. En los casos de hipoglucemia por déficit hormonal, el reemplazamiento adecuado hará desaparecer la sintomatología. En los raros casos de hipoglucemia por autoanticuerpos frente al receptor de insulina, aunque suele autolimitarse en pocos meses, se puede plantear el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides (prednisona, 60 mg/día), aunque los resultados no son del todo satisfactorios.

Si los tratamientos planteados fracasan puede recurrirse a un inhibidor de la α-glucosidasa (acarbosa, miglitol), a evitar el ayuno con un aumento en el número de ingesta en 24 h o, en raros casos, a la infusión intragástrica nocturna de glucosa.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 709-728.

Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G et al. Hypoglycemia and Outcome in Critically Ill Patients. Mayo Clin Proc 2010; 85: 217-224.

Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 741-745.

Ouyang D, Dhall D, Yu R. Pathologic pancreatic endocrine cell hyperplasia. World J Gastroenterol 2011; 17: 137-143.

Vaidya A, Kaiser UB, Levy BD, Loscalzo J. Lying Low. N Engl J Med 2011; 364: 871-875.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Obesidad y síndrome metabólico

A. Vidal-Puig, R. Carmena Rodríguez

CAPÍTULO 12

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

OBESIDAD*

CONCEPTO

La obesidad es un síndrome caracterizado por la acumulación excesiva de grasa capaz de afectar la salud. Se define mediante el índice de masa corporal (IMC), calculado con la ecuación: IMC = peso (kg) / altura (m)^2. El IMC permite diagnosticar diversos grados de obesidad con implicaciones pronósticas y terapéuticas (tabla 12-1). Cuando se combina con la medida de la circunferencia de la cintura aumenta su valor predictivo de riesgo cardiovascular. El valor predictivo del IMC depende de la edad y de factores étnicos, geográficos y culturales. Una limitación del IMC es su escasa sensibilidad para detectar variabilidad en la composición corporal relacionada con la sarcopenia típicamente asociada con la ancianidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la prevalencia de la obesidad han aumentado en las últimas dos décadas hasta convertirse en un problema grave de salud pública. La prevalencia de obesidad (IMC mayor que 30) en Europa se sitúa entre el 10%-20% en varones y el 15%-25% de mujeres. Globalmente, casi el 50% de la población europea se puede considerar con sobrepeso u obesa (IMC mayor que 25). En España, según datos de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), el 19,4% de los individuos de 25 a 60 años tienen un IMC entre 27 y 30 y el 13,4% de la población alcanza un IMC mayor que 30. El mayor aumento de la obesidad se registra entre la población urbana de nivel socioeconómico inferior. Se espera un progresivo aumento de la prevalencia de la obesidad en paralelo con el incremento de prevalencia de obesidad infantil (casi un 20% de los niños tiene sobrepeso).

ETIOPATOGENIA

La obesidad es la acumulación excesiva de grasa como resultado del balance energético positivo determinado por alteraciones en la ingesta y/o el gasto. El desarrollo de obesidad requiere la interacción sinérgica entre un componente *genético poligénico* y otro *ambiental* (nutrición, actividad física, flora intestinal). La masa grasa del individuo viene condicionada por su genoma en un 60%-70%. La importancia relativa del componente genético aumenta proporcionalmente al grado y el desarrollo temprano de obesidad; es fundamental en la obesidad mórbida infantil. Los factores ambientales parecen ser más importantes en adultos con obesidad moderada (fig. 12-1) de aparición en edades más avanzadas.

El balance energético depende de un sistema integrado y redundante diseñado para garantizar la entropía del individuo como indican el hecho de que: a) los individuos, tanto obesos como delgados, tienden a mantener su masa grasa y su composición corporal, y b) la mayoría de las estrategias terapéuticas inducen mecanismos alostáticos compensatorios que impiden la pérdida de peso. Un tercer factor importante es la capacidad de expansión y funcionamiento del tejido adiposo, esencial para entender las complicaciones metabólicas de la obesidad.

La leptina, una hormona producida en el tejido adiposo, controla el balance energético al actuar como mensajero al sistema nervioso central (SNC) donde informa sobre las reservas energéticas almacenadas en el tejido adiposo. Cuando la cantidad de energía es insuficiente, las concentraciones de leptina disminuyen y se activan los mecanismos de ingesta y ahorro energético, mediante la disminución de la termogénesis e inactivación de sistemas como el reproductor e inmunitario por considerarse superfluos. En situaciones de estrés, este mecanismo adaptativo de ahorro energético se activa inapropiadamente y contribuye al fracaso de los tratamientos dietéticos de la obesidad. A pesar del mejor conocimiento de los mecanismos moleculares que controlan el balance energético, se desconocen los defectos genéticos que condicionan las formas comunes de obesidad. Los genes causantes de las formas monogénicas de obesidad (tabla 12-2) se han identificado, aunque su contribución a las formas comunes de obesidad parece ser marginal. La utilización de estrategias de análisis genómico amplio *(wide genome scan),* ha permitido identificar 30 nuevos *loci* que controlan el IMC. Entre ellos se incluyen genes como *FTO, BDNF, SH2B1, NEGR1,* todos ellos implicados en aspectos neuronales, lo que refuerza la percepción de que la obesidad es un problema hipotalámico. Los genes determinantes del IMC son distintos de los genes condicionantes de la distribución grasa (hasta 15 *loci* controlan la distribución topográfica del tejido adiposo y son distintos de los identificados para el IMC). La contribución individual de estas variantes al riesgo de obesidad es muy pequeño (p. ej., FTO contribuye con el 0,5% de la varianza del IMC), lo que hace que su utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica sea marginal.

*A. Vidal-Puig

Tabla 12-1 Clasificación de la OMS basada en el índice de masa corporal (IMC) y los riesgos de salud asociados

	IMC	RIESGO
Bajo peso	<18,5	
Límites normales	18,5-24,9	
Sobrepeso	>25	
Preobeso	25-29,9	Aumentado
Obeso clase I	30-34,9	Moderado
Obeso clase II	35-39,9	Elevado
Obeso clase III	>40	Muy elevado
RIESGO DE OBESIDAD DETERMINADO POR EL PERÍMETRO DE LA CINTURA		
	RIESGO AUMENTADO	**RIESGO GRAVE**
Varón	>94 cm	>102 cm
Mujer	>80 cm	>88 cm

MECANISMOS MODULADORES DEL BALANCE ENERGÉTICO

Regulación de la ingesta

El control de la ingesta se localiza en el hipotálamo, donde se reciben las señales metabólicas aferentes «crónicas» relacionadas con el estado nutricional del individuo. Por ejemplo, la masa grasa se correlaciona con las concentraciones de leptina en plasma para proporcionar información al SNC de los niveles energéticos disponibles. Concentraciones disminuidas de leptina y/o disminución de su actividad son interpretadas por el SNC como estados de depleción nutricional y activan los mecanismos hipotalámicos conducentes a aumentar la ingesta y disminuir el gasto. Además de estas señales crónicas, existen señales «agudas» procedentes del páncreas endocrino y del tracto gastrointestinal (p. ej., glucosa, insulina, CCK, PYY o grelina) que regulan el metabolismo hipotalámico de lípidos y modulan la expresión de diversos neuropéptidos que controlan el inicio y la finalización de la ingesta (fig. 12-2). Los grupos neuronales hipotalámicos tienen receptores para la leptina y la insulina y expresan neuropéptidos que controlan la respuesta orexigénica (neuropéptido Y, NPY; péptido relacionado con la proteína Agouti, AgRP; orexinas; hormona concentradora de melanina, MCH) y anorexigénicas (α-MSH, hormona melanocito-estimulante, péptido derivado

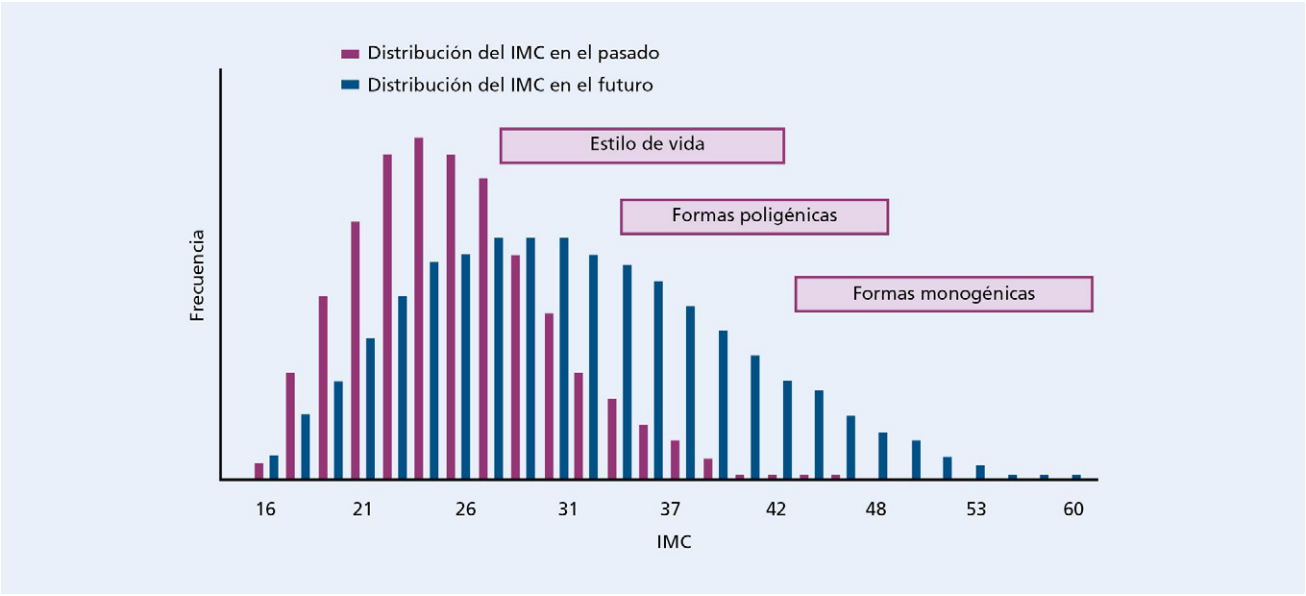


Figura 12-1 Evolución temporal de la distribución de índices de masa corporal (IMC) y la influencia de factores ambientales y genéticos. En los últimos años se ha observado un cambio en la distribución de la curva del IMC. La importancia de factores ambientales y genéticos es distinta según el IMC. Las formas monogénicas son más comunes entre individuos con obesidad mórbida (IMC > 40). El factor ambiental es más importante en el contexto de formas genéticas poligénicas.

Tabla 12-2 Formas monogénicas de obesidad

SÍNDROME/GEN	RASGOS CLÍNICOS DIFERENCIALES
Leptina	Hipogonadismo, infecciones, no leptina
Receptor de leptina	Hipogonadismo
POMC	Hipopigmentación, no ACTH
PCSK1/3	Hipoglucemia posprandial, hipogonadismo, proinsulina
MC4R	Crecimiento acelerado y talla final alta
BDNF	Retraso del desarrollo, hiperactividad, pérdida de memoria, aumento de la sensación de dolor
TrkB	Retraso del desarrollo, hiperactividad, pérdida de memoria, aumento de la sensación de dolor
SIM1	Retraso del desarrollo
Bardet Biedl (*BBS* 1-16)	Polidactilia, alteración de la retina, hipogonadismo, alteración renal y del desarrollo
Alström *(ALMS1)*	Fotofobia, nistagmo, pérdida de visión, sordera, resistencia insulínica
AHO *(GNAS1)*	Talla baja, defectos esqueléticos, resistencia hormonal
Prader-Willi (cr 15)	Hiperfagia, obesidad, hipogonadismo, talla baja

de la POMC, proopiomelanocortina y CART). Estas neuronas están conectadas a otras con receptores específicos para estos neuropéptidos; los más importantes son los receptores del sistema melanocortina, especialmente el tipo 4 (MC4R). Las mutaciones en el receptor MC4R son la causa de la forma de obesidad monogénica más importante (5%) en niños con obesidad mórbida. Además, se han identificado otras formas monogénicas de obesidad, menos frecuentes, que incluyen mutaciones en la molécula de leptina, en su receptor y en la POMC.

Regulación del gasto energético

Los individuos obesos tienen un gasto energético mayor que los delgados por el aumento de gasto derivado del mantenimiento y movilización de su masa corporal. Sin embargo el obeso gasta menos energía por unidad de masa magra en comparación al individuo delgado. El mecanismo molecular determinante de este gasto energético inapropiado podría relacionarse con resistencia a la acción de la leptina, alteraciones primarias o secundarias en el sistema simpático, activación adrenérgica, desacoplamiento de la respiración mitocondrial o alteraciones de la biogénesis mitocondrial. Finalmente se ha sugerido que defectos en la cantidad y activación del tejido adiposo marrón, un tejido especializado en la disipación de energía, podría contribuir al desarrollo de obesidad.

Factores ambientales

El carácter «agudo» de la epidemia de obesidad sugiere que el componente genético de la obesidad requiere una interacción con un ambiente obesogénico. Entre los factores ambientales obesogénicos se podrían señalar *factores nutricionales* relacionados con alteraciones cualitativas de la composición lipídica y procesado de macronutrientes, así como el *hábito sedentario* característico de las sociedades avanzadas. Otros aspectos más especulativos podrían ser la *programación epigenética* de los mecanismos de la ingesta y el gasto en el ambiente intraútero o en épocas tempranas de la vida. Más recientemente se ha sugerido que la *flora intestinal* podría interaccionar con los nutrientes y la biología del individuo al modificar el riesgo de obesidad y diabetes. Se ha sugerido que los pacientes obesos tienen una dotación bacteriana específica que libera compuestos bioactivos de tipo lipídico que interaccionan con los mecanismos de control del balance energético.

Factores psicológicos asociados a la obesidad

Se ha observado una relación entre la obesidad y la aparición de trastornos depresivos y ansiedad. Aunque es difícil determinar el carácter primario o secundario de estas alteraciones psicológicas, sí influyen en la respuesta al tratamiento. Las alteraciones psicológicas más comúnmente asociadas a la obesidad incluyen: ingesta incontrolada, ingesta asociada a estados emocionales negativos, adicción a comida como recompensa, síndrome de ingesta nocturna e insatisfacción con la imagen corporal. El sustrato molecular de este tipo de interacciones no está bien definido. Sin embargo, el hecho de que fármacos psicotropos se asocien al desarrollo de obesidad sugiere cierto grado de convergencia entre los mecanismos que controlan el balance energético y la personalidad.

RELACIÓN ENTRE OBESIDAD Y DESARROLLO DE COMORBILIDADES

La obesidad disminuye la calidad de vida y la expectativa vital. Alrededor de un 7% de todas las muertes puede atribuirse a exceso

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

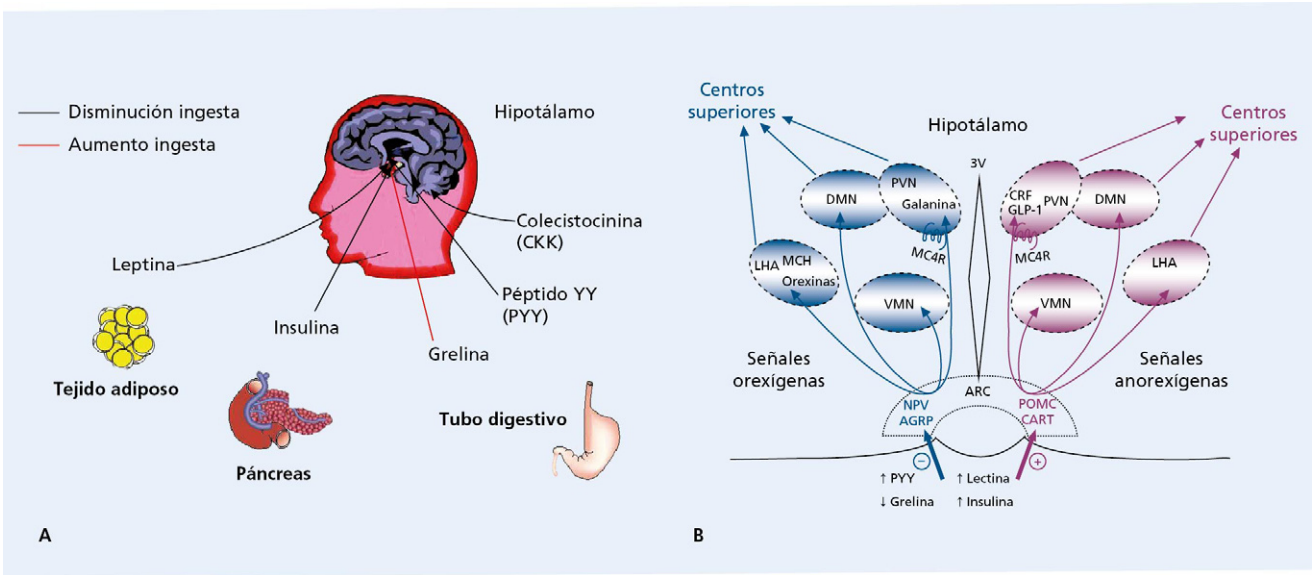


Figura 12-2 **A.** Señales periféricas reguladoras de la ingesta. Insulina, leptina, colecistocinina (CKK) y péptidos YY (PYY) disminuyen la ingesta. La grelina se produce en el estómago y actúa como una señal para iniciar la ingesta. **B.** Relación entre señales orexigénicas (NPY, AGRP) y anorexigénicas (POMC y CART), centros específicos hipotalámicos. y activación de receptores para melanocortina (MCR4) y su relación con centros superiores. DMN: núcleo dorsomedial; LH: hipotálamo lateral; PVN: núcleo paraventricular; VMN: núcleo ventromedial.

de peso. En la tabla 12-3 se recogen las principales formas de morbilidad asociada a obesidad. La obesidad genera problemas mecánicos causados por la sobrecarga del aparato locomotor, la limitación de los movimientos respiratorios de la caja torácica o el aumento de la presión abdominal. La obesidad afecta el bienestar emocional en parte debido a la insatisfacción con la propia imagen. También se ha relacionado con el desarrollo del cáncer, quizá debido a la activación hormonal/nutricional (p. ej., insulina, IGF1, ácidos grasos) de determinados factores de crecimiento y receptores nucleares. Sin embargo, la principal causa de mortalidad en el paciente obeso es el aumento de su riesgo cardiovascular (isquemia miocárdica, hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca). Estos factores cardiovasculares se ven exacerbados en el contexto de los episodios de apnea durante el sueño, un proceso muy común en el paciente obeso. Los mecanismos por los cuales la expansión del tejido adiposo aumenta el riesgo cardiovascular no están claros, pero recientes avances han identificado tres aspectos claves, que se enuncian a continuación.

Tejido adiposo como órgano de almacenamiento-lipotoxicidad, inflamación y estrés del retículo endoplásmico

El tejido adiposo (TA) es el órgano especializado en el almacenamiento de energía en forma de grasa. La insulina es la hormona clave para la incorporación de glucosa, la esterificación de triglicéridos e inhibición del proceso de lipólisis en el adipocito. En estados de insulinopenia y/o resistencia insulínica, el proceso lipolítico facilita la liberación de ácidos grasos. El tejido adiposo del paciente obeso se caracteriza por el aumento en el número y el tamaño de adipocitos. Los adipocitos más grandes son más insulinorresistentes y permiten un aumento de la lipólisis. En estas condiciones, los ácidos grasos que se liberan o que no pueden depositarse en el tejido adiposo tienden a acumularse ectópicamente en otros órganos, para producir lipotoxicidad. La acumulación de formas reactivas de ácidos grasos en músculo, hígado, corazón o en la célula β pancreática produce resistencia a la insulina (RI), hígado graso, cardiotoxicidad y disminución de la secreción insulínica, respectivamente. La población de macrófagos residentes en el tejido adiposo y en órganos periféricos podría contribuir al estado de RI al promover una respuesta inflamatoria. Los ácidos grasos podrían ser los activadores de la respuesta inflamatoria mediada por macrófagos. Igualmente, la acumulación de lípidos en órganos periféricos podría inducir estrés del retículo endoplásmico como mecanismo desencadenante

Tabla 12-3 Comorbilidades asociadas con la obesidad

Cardiovasculares
Hipertensión arterial
Aterosclerosis coronaria
Enfermedad cerebrovascular
Trombosis venosa profunda
Insuficiencia cardíaca congestiva

Respiratorias
Hipoventilación
Apnea relacionada con el sueño
- Hipoxia
- Hipertensión
- Arritmia
- Cardiopatía isquémica

Gastrointestinales
Hernia de hiato
Litiasis biliar
Hígado graso y cirrosis
Cáncer de colon

Metabólicas
Dislipidemia
Resistencia insulínica
DM tipo 2
Hiperuricemia

Endocrinas
Hipercortisolismo
Alteración de los esteroides sexuales
Cáncer de mama
Síndrome de ovarios poliquísticos
Hirsutismo

Osteomusculares
Artrosis

Renal
Proteinuria

Genitourinarias
Cáncer de endometrio
Cáncer de próstata
Incontinencia

Piel
Acantosis *nigricans*
Linfedema

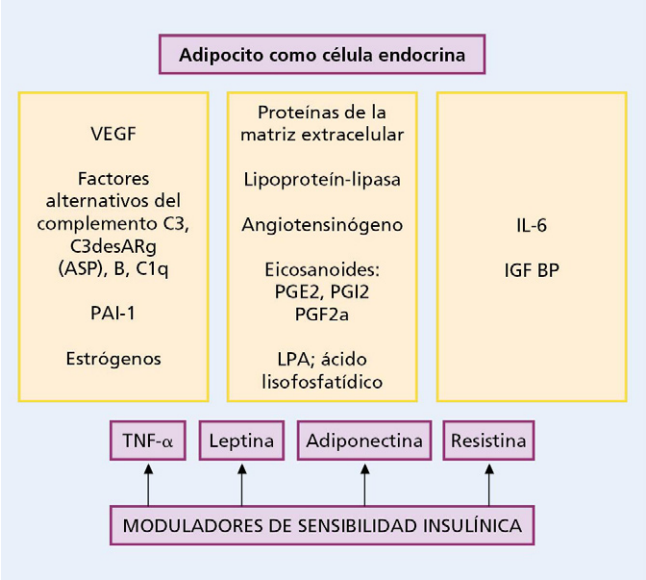


Figura 12-3 El adipocito es una célula endocrina capaz de sintetizar y segregar hormonas que afectan al apetito, la sensibilidad insulínica, la respuesta inmunitaria o la presión arterial. C3desARg: proteína estimuladora de acilación derivada del factor C3. IGFBP: proteína transportadora del factor de crecimiento insulínico; IL-6: interleucina-6; PAI-I: péptido inhibidor del activador del plasminógeno; PG: prostaglandinas; RBP4: proteína transportadora de retinol 4; TNF-α: factor de necrosis tumoral α; VEGF: factor estimulador de la angiogénesis.

de alteraciones en las vías de señalización intracelular mediante la determinación de un estado de RI.

Tejido adiposo como glándula endocrina

Además de su función de almacenamiento de grasa, el tejido adiposo (TA) es una glándula endocrina (fig. 12-3). Una de las hormonas clave producidas en el TA es la leptina, mencionada anteriormente. El TA también segrega otras hormonas, como la resistina, factor de necrosis tumoral (TNF-α), y la adiponectina, que modulan la sensibilidad insulínica en los tejidos periféricos. El espectro de hormonas segregadas por dicho tejido es amplio, incluidas otras citocinas (IL1, IL6), moléculas relacionadas con el control de la PA (angiotensinógeno) y la respuesta inmunitaria (factores del complemento). En el paciente obeso, el TA presenta diferencias cualitativas y cuantitativas en su repertorio hormonal; así, es típicamente hipertrófico, produce TNF-α y resistina, factores que aumentan la RI, mientras que la secreción de adiponectina, un factor que mejora la sensibilidad insulínica, está disminuida. La secreción de factores protrombóticos, como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), también está aumentada en la obesidad. En resumen, el TA del paciente obeso presenta cambios en su repertorio hormonal que pueden facilitar el desarrollo de los otros componentes del síndrome metabólico (v. Síndrome metabólico).

Heterogeneidad del tejido adiposo

El tercer concepto clave hace referencia a la heterogeneidad funcional de los distintos depósitos de tejido adiposo (p. ej., subcutáneo frente a omental) y a su influencia en el desarrollo del síndrome metabólico. La acumulación de grasa en el depósito intraabdominal es un factor independiente de riesgo cardiovascular aunque es probable que su expansión se produzca como resultado de la atrofia primaria del tejido adiposo subcutáneo. La razón por la que el TA intraabdominal se asocia con alteraciones metabólicas podría ser debido en primer lugar a las características intrínsecas del mismo con un patrón transcripcional específico, mayor predisposición a la RI y a estímulos lipolíticos y esteroideos; la producción endógena de glucocorticoides por parte del tejido adiposo parece ser un factor clave facilitador de la deposición grasa intraabdominal y del desarrollo del síndrome metabólico. En segundo lugar, el depósito graso intraabdominal podría proporcionar un mayor riesgo cardiovascular por su relación anatómica con la vena porta, lo que facilita que los ácidos grasos procedentes de este depósito lleguen directamente al hígado, órgano clave en la síntesis de lipoproteínas.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON OBESIDAD

La evaluación clínica del paciente obeso debe recoger aspectos de la enfermedad, así como de sus factores de riesgo y comorbilidades asociadas (tabla 12-4). Es fundamental descartar formas de obesidad poco frecuentes, como las formas hereditarias monogénicas o secundarias a alteraciones neuroendocrinas: hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismos o síndrome de ovario poliquístico. El diagnóstico de sospecha de cualquiera de estas entidades deberá confirmarse

Tabla 12-4 Evaluación del paciente con obesidad

Anamnesis
- Factores de riesgo y complicaciones
- Evolución del peso (pubertad, empleo, matrimonio, embarazos, accidentes)
- Tratamientos previos de la obesidad
- Antecedentes familiares, entre ellos obesidad, sus complicaciones y factores de riesgo
- Historia dietética y alcohólica
- Actividad, estilo de vida, libido
- Historia social (tabaco, nivel económico y cultural)
- Fármacos (los relacionados con aumento de peso)
- Historia ginecológica (síndrome de ovarios poliquísticos)

Exploración física
- Altura, peso, índice de masa corporal (IMC)
- Circunferencia de la cintura
- Presión arterial
- Piel: acumulación de grasa en el tejido subcutáneo, acantosis *nigricans*, hirsutismo, estrías abdominales y axilares
- Valoración del funcionalismo valvular cardíaco
- Valoración de hipertensión pulmonar, *cor pulmonale* o insuficiencia cardíaca congestiva
- Genitales externos
- Signos de hiperlipidemia
- Signos de enfermedad tiroidea
- Fondo de ojo: diabetes mellitus /hipertensión arterial
- Tofos gotosos

Exploración bioquímica inicial
- Glucemia
- Gamma-GT (alcohol)
- TSH
- Lípidos plasmáticos (historia de cardiopatía isquémica, DM, HTA)

Métodos de valoración
- Ingesta
  - Diario de la dieta
  - Encuesta dietética de composición de macronutrientes
  - Gasto energético
  - Agua marcada
  - Calorimetría indirecta
  - Detectores de actividad
  - Monitorización de la frecuencia cardíaca
  - Composición corporal
  - IMC
  - Peso sumergido en agua
  - DEXA
  - Dilución isotópica
  - Impedancia bioeléctrica
  - Pliegue cutáneo
  - Distribución regional de la grasa
  - Relación cintura/cadera
  - Tomografía computarizada
  - Ultrasonografía
  - Resonancia magnética

DEXA: absorciometría de rayos X de doble energía.

SECCIÓN I

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mediante pruebas apropiadas. También deberán excluirse formas yatrogénicas de obesidad (p. ej., fenotiazidas, antidepresivos tricíclicos, glucocorticoides, sulfonilureas, anticonceptivos orales, antiepilépticos).

TRATAMIENTO

Prevención

El objetivo terapéutico ideal es la prevención de la obesidad. El riesgo de desarrollar obesidad en los adultos es mayor en: a) niños obesos o con un progenitor obeso; b) individuos obesos que hayan conseguido perder peso; c) mujeres gestantes; d) individuos que abandonan el hábito tabáquico, y e) sujetos sedentarios. Dado el carácter poligénico y el escaso riesgo asociado con alelos específicos, la utilización de marcadores genéticos en la población general no es una estrategia viable en estos momentos. En cualquier caso, tampoco está definida la eficacia de tratamientos preventivos en estos grupos.

Objetivos

Consisten en: a) disminución del peso hasta reducir los riesgos para la salud; b) mantenimiento de la pérdida de peso, y c) reducción al mínimo de las comorbilidades asociadas con la obesidad.

Consideraciones generales

El éxito en el tratamiento de la obesidad requiere un alto grado de motivación por parte del paciente. La ausencia de motivación es un predictor de fracaso y ejerce un impacto negativo en futuras aproximaciones terapéuticas. Por tanto, en ausencia de motivación del paciente es mejor posponer el intento terapéutico. Es fundamental plantear unos objetivos terapéuticos realistas, tanto con relación al peso final deseado como al ritmo de progresión hacia ese objetivo. El objetivo del tratamiento dependerá del tipo de paciente, el grado de obesidad inicial y los factores de riesgo asociados. Se recomienda asimismo cautela al fijar objetivos para evitar que puedan ser inalcanzables; se debe resaltar que una reducción modesta del peso (5-10 kg) puede tener un efecto metabólico muy beneficioso.

Tratamiento dietético

El tratamiento dietético de la obesidad es, en general, poco eficaz. Su éxito requiere la aceptación de que las intervenciones nutricionales son a largo plazo. Esto exige modificaciones conductuales y de estilo de vida que faciliten la pérdida ponderal y prevengan la recuperación del peso. La dieta debe proveer los nutrientes esenciales para prevenir la pérdida de masa magra y mantener la salud en presencia de un balance energético negativo. El tratamiento dietético se basa en los siguientes tipos de dieta:

Dieta hipocalórica (800-1500 kcal/día). Con una composición equilibrada de proteínas, grasas e hidratos de carbono.

Dieta de muy bajo contenido calórico (800 kcal/día). Estas dietas están justificadas cuando se necesita una disminución de peso rápida sin disminución en gasto energético, lo que previene un balance nitrogenado negativo y alteraciones electrolíticas observadas en el ayuno. En general, produce una pérdida de unos 10 kg en 6 meses en un 90% de los pacientes. Se recomienda que estos pacientes estén bajo supervisión de un equipo médico multidisciplinar.

El diseño de una dieta requiere el cálculo del gasto energético diario total para determinar aproximadamente el número de calorías necesarias para mantener el peso. Este es un parámetro aproximado, dada la variabilidad observada entre individuos. Entre las fórmulas para calcular el gasto energético de mantenimiento cabe señalar la de Schofield (tabla 12-5) para calcular el gasto energético basal (A) y el factor corrector según el nivel de actividad (B). Ello permite diseñar dietas hipocalóricas adaptadas al individuo con el objetivo de reducir la ingesta calórica entre 500 y 1000 calorías por debajo del nivel de mantenimiento.

Probióticos y prebióticos como moduladores de la flora microbiana. Dado el creciente interés en el papel de la flora microbiana en el balance energético y sus complicaciones metabólicas, se puede especular sobre la próxima incorporación de manipulaciones pre- y probióticas.

Actividad física y ejercicio

El aumento de la actividad física forma parte del cambio de estilo de vida necesario para que la intervención dietética facilite la pérdida de peso y prevenir la sarcopenia. El incremento en la actividad física es más útil para prevenir la ganancia ponderal después de la pérdida de peso que como estrategia para la pérdida ponderal. Debe informarse al paciente de que el incremento en la actividad física produce importantes beneficios metabólicos y psicológicos, lo que mejora la sensibilidad insulínica, el perfil lipídico y la masa muscular y aumenta la sensación de bienestar al facilitar la adherencia al tratamiento. Una intervención terapéutica limitada exclusivamente al incremento de la actividad física produce, en el mejor de los casos, una pérdida de peso moderada. Sin embargo, el efecto del ejercicio al mejorar otros factores de riesgo cardiovascular es fundamental en la aproximación terapéutica global al síndrome metabólico asociado a la obesidad. La edad no es un condicionante para la recomendación de ejercicio físico dado que recientemente se han demostrado sus efectos beneficiosos en el anciano.

Tratamiento conductual

Los tratamientos cognitivos conductuales pueden ser útiles, ya que ayudan a dominar los estímulos desencadenantes de la ingesta incontrolada o a mejorar la autoestima e imagen del paciente, con mejora de los resultados del tratamiento.

Farmacoterapia

En líneas generales, la intervención farmacológica en el tratamiento de la obesidad está indicada en pacientes con un IMC superior a 30 en los que un tratamiento dietético durante 3 meses no ha logrado reducir el peso un 5%-10%.

Tabla 12-5 Cálculo de los requerimientos nutricionales mediante la ecuación de Schofield para el cálculo del gasto energético basal

ECUACIÓN PARA EL CÁLCULO DEL GASTO ENERGÉTICO BASAL	
MUJERES (kcal/día)	**VARONES (kcal/día)**
10-17 años 13,4 × peso (kg) + 692	10-17 años 17,7 × peso (kg) + 657
18-29 años 14,8 × peso (kg) + 487	18-29 años 15,1 × peso (kg) + 692
30-59 años 8,3 × peso (kg) + 846	30-59 años 11,5 × peso (kg) + 873
60-74 años 9,2 × peso (kg) + 687	60-74 años 11,9 × peso (kg) + 700
≥75 años 9,8 × peso (kg) + 624	≥75 años 8,3 × peso (kg) + 820

CÁLCULO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN ADULTOS A TRES NIVELES DE ACTIVIDAD PROFESIONAL Y NO PROFESIONAL						
ACTIVIDAD NO RELACIONADA CON ACTIVIDAD PROFESIONAL	**ACTIVIDAD PROFESIONAL LIGERA**		**ACTIVIDAD PROFESIONAL MEDIA**		**ACTIVIDAD PROFESIONAL INTENSA**	
	VARONES	**MUJERES**	**VARONES**	**MUJERES**	**VARONES**	**MUJERES**
Inactiva	1,4	1,4	1,6	1,5	1,7	1,5
Moderada	1,5	1,6	1,5	1,6	1,7	1,8
Muy activa	1,6	1,7	1,8	1,9	1,6	1,7

[a]Elia, 1990
[b]Peng, 2004

Tipos de fármacos

En el momento actual el arsenal farmacológico para el tratamiento de la obesidad es muy limitado:

Inhibidores de la lipasa pancreática. El orlistat está indicado en pacientes de 18-75 años con IMC superior a 30 o a 28 si se asocia a comorbilidades que pudieran mejorar con la pérdida de peso. La utilidad del tratamiento debe evaluarse a los 3 meses (disminución del 5% de peso) y a los 5 meses (disminución de un 10% de peso). Este fármaco inhibe la hidrólisis de triglicéridos, al interferir con la absorción intestinal de grasa, y su dosis máxima es de 120 mg administrada tres veces al día a la vez que las comidas. Los efectos secundarios más frecuentes están relacionados con alteraciones gastrointestinales secundarias a la malabsorción de grasas, como heces grasas, incontinencia y urgencia defecatoria. También se puede asociar a malabsorción de vitaminas liposolubles. Se ha sugerido que parte del éxito de este tratamiento se debe a su acción de rechazo de la ingestión de grasas, derivada de los efectos secundarios.

Fármacos retirados recientemente de la práctica clínica. Los *antagonistas selectivos de los receptores cannabinoides CB1* se han retirado debido a las alteraciones psiquiátricas (ansiedad, insomnio, depresión y suicidio) detectadas en el estudio CRESCENDO. Por lo que respecta a los *inhibidores de la recaptación de serotonina y adrenalina*, se han retirado todos los fármacos anorexigénicos de este tipo (fenfluramina, dexfenfluramina y sibutramina). La EMA *(European Medicines Agency)* ha retirado la sibutramina debido a los resultados del estudio SCOUT en el que se observaron complicaciones cardiovasculares sin evidentes beneficios. Sin embargo, estos fármacos han demostrado que la estrategia de aumentar el tono simpático tiene éxito en la reducción de peso y que fármacos que permitan aumentar el tono simpático sin efectos secundarios en el sistema cardiovascular podrían ser alternativas terapéuticas seguras. Uno de los fármacos más prometedores es la *lorcaserina,* un agonista especifico del receptor 5-HT2c que disminuye la ingesta a través del sistema POMC. Recientemente, el estudio BLOOM (fase III) ha demostrado su eficacia en la pérdida de peso sin efectos secundarios en las válvulas cardíacas y con mejoría en parámetros cardiometabólicos. Otro fármaco que aumenta el tono simpático a través del aumento en la liberación de norepinefrina es la *fentermina,* utilizado con amplia experiencia en EE. UU. en tratamientos cortos. En las dosis aceptadas (15-37,5 mg/día) este fármaco no tiene actividad serotoninérgica ni aumenta la liberación de dopamina. Recientemente, el estudio CONQUER ha demostrado que la asociación de fentermina y topiramato, un fármaco antiepiléptico, produce pérdida de peso y mejoría de los parámetros cardiometabólicos con buena tolerancia durante un tratamiento de 56 semanas. Otros posibles tratamientos para el futuro incluyen los análogos de GLP-1 (liraglutida) y la combinación de naltrexona y buprion.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía bariátrica constituye el tratamiento más efectivo en la obesidad mórbida (IMC superior a 40), que proporciona una disminución de peso mantenida a largo plazo, mejora la calidad de vida y disminuye las comorbilidades. Tiene, sin embargo, riesgos importantes inherentes a las características propias del tipo de intervención; los candidatos deben seleccionarse cuidadosamente.

Indicaciones y contraindicaciones de la cirugía bariátrica de acuerdo al BSCG *(Bariatric Scientific Collaborative Group)*

Las indicaciones de la cirugía bariátrica aumentan en paralelo con la mayor confianza en sus resultados y disminución de sus complicaciones. Se calcula en 344 000 el número total de intervenciones las realizadas en un año en el mundo. Las intervenciones quirúrgicas pueden clasificarse en restrictivas (disminución de la cavidad gástrica sin interferir con el proceso digestivo normal), malabsortivas (conexión entre el estómago y los segmentos distales del intestino delgado) o técnicas mixtas, mediante combinación de la resección gástrica con un cortocircuito intestinal parcial. Las técnicas quirúrgicas más comunes son: a) la banda gástrica ajustable (restrictiva); b) la gastroplastia en banda vertical; c) el cortocircuito gástrico en Y de Roux (mixta restrictiva/malabsortiva), y d) la diversión biliopancreática, la menos utilizada. Existen diversas preferencias en Europa, EE.UU. y Australia determinadas mayormente por la forma de financiación de las intervenciones y las posibilidades de seguimiento de los pacientes.

No existe indicación clara del tipo de intervención quirúrgica más beneficioso, aunque los tratamientos laparoscópicos deben ser considerados como primera elección dada su menor agresividad y, en la banda gástrica, su potencial reversibilidad. En general, hay una relación inversa entre la pérdida de peso y el grado de complejidad y complicaciones asociado a la cirugía. Las técnicas más agresivas e irreversibles (c,d) están indicadas en pacientes con un IMC superior a 40 o a 35 si, además, tienen una comorbilidad que pueda beneficiarse de la pérdida de peso (DM 2, enfermedad cardiorrespiratoria, problemas articulares graves, alteraciones psicológicas asociadas a la obesidad). Tales procedimientos malabsortivos tienen un mayor riesgo de deficiencias nutricionales (hierro, vitamina B_{12} y calcio) debido a la propia técnica quirúrgica. Por tanto, este tipo de intervención presenta riesgo aumentado de anemia y osteoporosis que deberá ser prevenido mediante administración de vitaminas liposolubles. La edad ideal de los candidatos a esta modalidad quirúrgica está entre 18 y 60 años, con una valoración individual en mayores de 60 años y en pacientes en edad pediátrica. La cirugía bariátrica no está contraindicada en adolescentes o en síndromes genéticos como el de Prader-Willi, pero requiere valoración en centros con equipos multidisciplinares y experiencia en este tipo de pacientes. En ellos estaría más indicada la banda gástrica restrictiva. El tratamiento quirúrgico está formalmente contraindicado en pacientes que no hayan recibido tratamiento médico con anterioridad, si no se puede garantizar un seguimiento médico adecuado, si existen alteraciones psiquiátricas que contraindiquen la intervención, en pacientes con hábitos tóxicos (alcohol/drogas) o con enfermedades de mal pronóstico a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and gut microbiota: Relevance in nutrition. Annu Rev Nutr 2011; 31: 15-31.

McCarthy MI. Genomics, Type 2 Diabetes and Obesity. N Eng J Med 2010; 363: 2339-2350.

O'Brien PE. Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes. J Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 1358-1365.

Sørensen TI, Virtue S, Vidal-Puig A. Obesity as a clinical and public health problem: is there a need for a new definition, based on lipotoxicity effects? Biochim Biophys Acta 2010; 1801: 400-404.

Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome –an allostatic perspective. Biochim Biophys Acta 2010; 1801: 338-349.

SÍNDROME METABÓLICO*

CONCEPTO

El síndrome metabólico (SM) se define como una agrupación de alteraciones metabólicas que confieren un elevado riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y DM 2. Sus principales componentes son: obesidad abdominal, resistencia a la insulina, HTA, dislipidemia (hipertrigliceridemia, descenso del HDL-colesterol, aumento de partículas LDL pequeñas y densas y lipoproteínas portadoras de apolipoproteína B) y alteraciones del metabolismo hidrocarbonato (prediabetes o DM tipo 2). Otros integrantes son un estado protrombótico y proinflamatorio, hígado graso no alcohólico, hiperuricemia, gota, microalbuminuria, colelitiasis, apnea obstructiva del sueño y ovario poliquístico.

ETIOPATOGENIA

Las causas del agrupamiento de los factores y alteraciones descritos no están todavía bien identificadas. Intervienen dos componentes

*R. Carmena Rodríguez

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 12-6 Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

OMS, 1999	NCEP-ATP III, 2001-2005	FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE DIABETES, 2005	CONSENSO 2009 (IDF, AHA, IAS, IASO, NHLBI, WHF)	
Al menos uno de los siguientes:	**Al menos tres de los siguientes:**	**Obesidad central**[a]	**Parámetro**	**Puntos de corte**
Diabetes tipo 2	Obesidad abdominal (cintura)	V ≥ 94 cm	Aumento circunferencia abdominal	ATP III para población europea, IDF para no-europeos
Tolerancia anormal a la glucosa	V > 102 cm	M ≥ 80 cm	Triglicéridos[c]	≥150 mg/dL (1,7 mmol/L)
Resistencia a la insulina (cuartil superior de HOMA)	M > 88 cm	**Y al menos dos de los siguientes:**	Colesterol-HDL[c]	V < 40 mg/dL (1,0 mmol/L)
Y al menos dos de los siguientes:	Hipertrigliceridemia	Triglyceridemia		M < 50 mg/dL (1,3 mmol/L)
Presión arterial ≥ 140/90 mm Hg	≥150 mg/dL (1,7 mmol/L)	≥150 mg/dL (≥1,7 mmol/L)[b]	Presión arterial[c]	PAS ≥ 130 y/o PAD ≥ 85 mm Hg
IMC ≥ 30	HDL bajo:	HDL bajo	Glucemia plasmática en ayunas	≥100 mg/dL (5,6 mmol/L)
Triglyceridemia ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) o HDL bajo:	V < 40 mg/dL (1,0 mmol/L)	V[b] < 40 mg/dL (<1,0 mmol/L)		
V < 35 mg/dL (0,9 mmol/L)	M < 50 mg/dL (1,3 mmol/L)	M[b] < 50 mg/dL (<1,1 mmol/L)		
M < 40 mg/dL (1,0 mmol/L)	Presión arterial ≥ 130/85 mm Hg	Presión arterial		
Microalbuminuria ≥ 20 mg/min	Glucemia basal	PAS[b] ≥ 130 mm Hg		
	≥ 100 mg/dL (≥ 5,6 mmol/L)	o PAD[b] ≥ 85 mm Hg		
		Glucemia basal		
		≥100 mg/dL (5,6 mmol/L)[b]		

[a]Perímetro de la cintura en sujetos de raza blanca.
[b]Estar recibiendo tratamiento específico.
[c]O estar medicado con hipolipemiantes, antihipertensivos o antidiabéticos.
Nota: La obesidad abdominal no es un prerrequisito para el diagnóstico, es uno más de los 5 criterios. Son necesarios 3 criterios para el diagnóstico.
HOMA: determinación del modelo de homeostasis; M: mujeres; V: varones.
Modificado de Alberti KGMM et al. Circulation 2009; 120: 1640-1645.

fundamentales: a) un exceso de grasa corporal, especialmente obesidad abdominal, y b) un estado de RI en hígado, músculo y tejido adiposo. El aumento de grasa visceral en el abdomen provoca un estado proinflamatorio crónico, con liberación de adipocitocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-18, resistina, TNF-α, PCR) capaces de inhibir la acción de la insulina. En contraposición, la producción de adiponectina, que potencia la sensibilidad a la insulina, está disminuida. Como resultado, se libera un exceso de ácidos grasos y provoca el depósito ectópico de grasa en hígado y músculo. Las causas moleculares de la RI se explican por defectos posteriores a la unión de la insulina con su receptor, están determinadas por factores genéticos y se potencian por factores exógenos, como obesidad abdominal, sedentarismo y envejecimiento. Mientras la célula beta pancreática sea capaz de mantener su función, la RI provocará un estado de hiperinsulinismo compensador, con lo que el metabolismo hidrocarbonado se conservará dentro de la normalidad; si la función insular llega a claudicar inducirá la aparición de prediabetes o DM tipo 2. El hiperinsulinismo crónico es potencialmente patógeno en otros territorios y favorece la aparición de HTA y dislipidemia.

DIAGNÓSTICO

Se han propuesto varios criterios diagnósticos para identificar sujetos con SM, resumidos en la tabla 12-6. Los del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATP III) y de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) consideran la obesidad abdominal como parámetro imprescindible para el diagnóstico y son muy asequibles en clínica, ya que obvian la determinación de insulinemia. Sin embargo, el consenso de seis sociedades científicas (2009), incluido en la tabla 12-6, mantiene los cinco criterios clásicos pero no considera a la obesidad abdominal como factor *sine qua non* para definir al SM.

En España, la prevalencia de SM en población adulta oscila entre 20% y 30%, y aumenta conforme lo hace la edad de la población estudiada. Los datos del estudio epidemiológico Dia@bet.es Study (CIBERDEM) en población española mayor de 18 años arrojan una cifra del 21% según los criterios ATP III y el 24% al utilizar los de la IDF.

La aceptación que el concepto de SM ha encontrado en la clínica se justifica por su utilidad para, de forma rápida y sencilla, identificar a los sujetos con mayor riesgo cardiovascular o de desarrollar DM 2. Los sujetos con SM tienen hasta tres veces más riesgo de morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica y cuatro veces más riesgo de desarrollar DM 2. Además, la coexistencia de SM y DM 2 eleva hasta cuatro veces el riesgo relativo de cardiopatía isquémica.

TRATAMIENTO

Consiste en el tratamiento de todos sus componentes, a partir de una modificación del estilo de vida. Ya que la obesidad y el sedentarismo son los determinantes básicos del síndrome deben ser tratados inicialmente y con intensidad. Una pérdida ponderal del 7%-10% mejora todos los componentes del SM y reduce el riesgo de progresar a DM tipo 2. Se debe pautar una dieta hipocalórica (1200-1600 kcal/día) baja en grasas saturadas y colesterol y un programa personalizado de ejercicio aeróbico. La abstención del hábito tabáquico y el consumo moderado de bebidas alcohólicas, azúcares simples y sal forman parte importante de este apartado.

Suele ser necesaria la intervención farmacológica. La prioridad para su empleo son las elevaciones del LDL-colesterol, PA y glucemia. Para ello, se emplearán hipolipemiantes (estatinas, ezetimiba, fibratos), hipotensores (ARA2, IECA, diuréticos y calcio antagonistas), sensibilizantes a la insulina (metformina, pioglitazona) y, en caso de diabetes, hipoglucemiantes orales, incretinas o insulina. Los agentes que facilitan la pérdida de peso (orlistat, análogos de GLP-1) pueden ser útiles. Salvo contraindicaciones, los sujetos con elevado riesgo cardiovascular deben recibir también ácido acetilsalicílico a dosis reducida.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a Southern European population. Eur J Intern Med 2003; 14: 101-106.

Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S et al. Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. Lancet 2006; 368: 919-928.

Grundy SM. Metabolic syndrome: A multiplex cardiovascular risk factor. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 399-404.

Soriguer F, Goday A, Boch-Comas A, Bordiú E, Calle A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain. Di@bet.es Study. Diabetologia 2012; 55: 88-93.

Nutrición

L. Serra Majem, C. Vázquez

CAPÍTULO 13

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES E INGESTAS RECOMENDADAS*

CONCEPTO

Los hábitos alimentarios de una población constituyen un factor determinante de su estado de salud que conlleva, por otro lado, importantes implicaciones económicas y políticas. Los hábitos alimentarios inadecuados (por exceso, por defecto o ambos) se relacionan con numerosas enfermedades de elevada prevalencia y mortalidad en el mundo occidental, como son las enfermedades cardiovasculares, algunos cánceres, la obesidad, la osteoporosis, la anemia, la caries dental, las cataratas y ciertos trastornos inmunitarios, entre otras.

La evolución experimentada por la dieta occidental se caracteriza por un consumo elevado de alimentos de origen animal, la presencia de gran cantidad de productos refinados y de alta densidad energética y, al mismo tiempo, un bajo consumo de alimentos de origen vegetal. La traducción nutricional de este cambio se manifiesta por un aumento progresivo de la ingesta energética a partir de la grasa total, grasas saturadas *trans* e hidratos de carbono simples. La disminución en el aporte porcentual de energía a partir de los hidratos de carbono complejos y de las proteínas de origen vegetal es un hecho generalizado en las sociedades modernas.

Estas modificaciones de la dieta se acompañan de importantes cambios en el hábitat y estilos de vida y en una progresiva disminución de la actividad física y del gasto energético derivado de la deambulación, el trabajo y el mantenimiento del equilibrio térmico. Las principales causas de mortalidad en los países desarrollados están estrechamente relacionadas con la dieta, el consumo de alcohol, el tabaco y la actividad física, aunque probablemente estos factores actúan sobre un sustrato genético favorecedor del desarrollo de determinadas enfermedades. Es difícil determinar cuantitativamente en qué proporción la dieta es responsable de la aparición de estos problemas de salud, pero existe acuerdo en que, por medio de modificaciones dietéticas, pueden disminuirse sustancialmente estas enfermedades. Mediante intervenciones de promoción de la salud se pretende reducir el riesgo medio para la salud de toda la población o el riesgo para grupos específicos de la misma.

NECESIDADES O REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

El organismo humano está compuesto por un elevado número de sustancias orgánicas e inorgánicas, de las cuales 39 (9 aminoácidos, 2 ácidos grasos, 14 vitaminas y 14 elementos inorgánicos) se consideran actualmente esenciales, es decir, no sintetizables por el organismo, por lo que deben formar parte de la dieta habitual.

Un elemento esencial es aquel que se requiere para desarrollar adecuadamente el crecimiento, la reproducción y la salud en el ciclo de la vida cuando el aporte del resto de nutrientes es óptimo; la dificultad de esta definición se debe a la interpretación de *adecuado.* Un elemento es claramente esencial si aparece una enfermedad cuando este se omite de la dieta. Habitualmente, la esencialidad se define sobre la base de la evidencia de un mecanismo bioquímico (en este grupo se encuentran 14 minerales), si bien también puede definirse por su implicación en una función fisiológica (en este grupo se encuentran nueve minerales más). Los efectos fisiológicos de los nutrientes esenciales dependen del grado de ingesta. Este concepto consiste en que una disminución progresiva de la ingesta proporciona una disminución gradual de las funciones hasta que las señales de deficiencia aparecen. Para un determinado grado de ingesta, algunos órganos y funciones se afectan antes que otros, según distintas circunstancias. Las señales de toxicidad empiezan a aparecer cuando se excede el límite de seguridad.

Las *necesidades* o *requerimientos* de un nutriente esencial se definen como la cantidad mínima de dicho nutriente cuyo aporte continuado diario permite el mantenimiento de las funciones orgánicas, así como el crecimiento y desarrollo, para evitar los signos de depleción y las alteraciones por carencia en un individuo. Se distingue entre *requerimiento basal,* que es el nivel de ingesta continuada necesario para prevenir síntomas y signos clínicos atribuibles a la inadecuación del nutriente, y *requerimiento normativo,* en el que el nivel de ingesta se refiere al mantenimiento de unas concentraciones tisulares o de reserva deseables. El *requerimiento nutricional medio,* referido a una población y no a un individuo, es el grado de ingesta que permite satisfacer las necesidades en un 50% de un grupo específico de población; con este grado de ingesta, la mitad restante no tendrá cubiertas sus necesidades. El *nivel tolerable superior* es el grado máximo de ingesta diaria de un nutriente en el cual es poco probable que se produzcan efectos adversos para la salud en la casi totalidad de la población.

INGESTAS DIARIAS RECOMENDADAS

Las *ingestas diarias recomendadas* (IDR) consisten en la cantidad necesaria de un nutriente para cubrir los requerimientos nutricionales en la mayor parte de la población sana, por grupos de edad, sexo y en situaciones fisiológicas especiales como el embarazo y la lactancia. Los estudios actuales han desplazado el objetivo de las IDR de la clásica prevención de enfermedades deficitarias, como el raquitismo, a la reducción del riesgo de ciertas enfermedades crónicas como la osteoporosis, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares; así, se ha adoptado un término cada vez más utilizado, «ingestas dietéticas de referencia», para expresar este cambio de orientación. Estos grados recomendados de nutrientes son siempre superiores a las necesidades estimadas (con excepción de la energía), ya que tienen en cuenta la variabilidad interindividual y la biodisponibilidad de los nutrientes según las fuentes alimentarias de las dietas habituales. La IDR para la energía se corresponde con el requerimiento energético, mientras que en el resto de nutrientes para el cálculo de las IDR se suman al valor del requerimiento nutricional medio dos desviaciones típicas, con lo que se obtiene una cantidad que cubrirá el 97,5% de los requerimientos nutricionales de la población diana (fig. 13-1). Diversos organismos nacionales e internacionales han establecido IDR, con el objetivo de que se utilicen como base para establecer unas pautas alimentarias adecuadas. Entre estos organismos se pueden citar como más relevantes el Comité de Expertos de la FAO-OMS y el *Food and Nutrition Board* del *National Research Council* de EE. UU., los cuales publican periódicamente sus informes basados en los conocimientos que se adquieren progresivamente sobre nutrición. Recientemente un grupo de expertos de la FAO, la OMS, UNICEF y la *United Nations University,* ha propuesto adoptar el término «valores de ingesta de nutrientes» (*Nutrient Intake Values*, NIV) para unificar los términos utilizados en los distintos países para designar los requerimientos nutricionales para la población.

Ingesta recomendada de energía

Las necesidades calóricas en el hombre están determinadas por tres factores: a) el gasto energético basal; b) el efecto térmico de los alimentos, y c) el coste energético de la actividad física.

Gasto energético basal

El gasto energético basal corresponde al consumo de energía que se deriva del mantenimiento de las funciones vitales. Representa al menos dos terceras partes del consumo energético global (excepto en las personas con actividad física muy intensa) y depende sobre todo de la edad, el tamaño y la composición corporal.

*Ll. Serra Majem

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

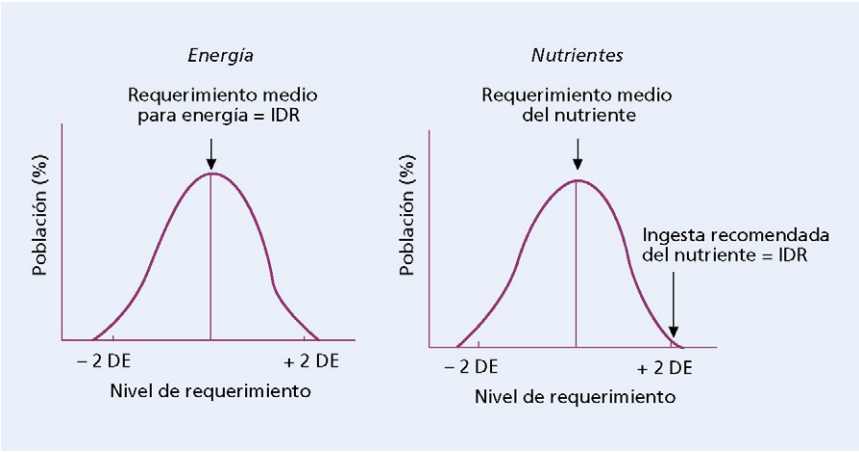


Figura 13-1 Determinación de ingestas diarias recomendadas (IDR) a partir de los requerimientos o necesidades nutricionales.

Tabla 13-1 Ecuaciones para el cálculo de gasto energético basal a partir del peso corporal y de las necesidades calóricas a partir de la actividad física

INTERVALO DE EDAD (AÑOS)	GASTO ENERGÉTICO BASAL (kcal/día)
Varones	
0-3	(60,9 × p) – 54
3-10	(22,7 × p) + 495
10-18	(17,5 × p) + 651
18-30	(15,3 × p) + 679
30-60	(11,6 × p) + 879
>60	(13,5 × p) + 487
Mujeres	
0-3	(61 × p) – 51
3-10	(22,5 × p) + 499
10-18	(12,2 × p) + 746
18-30	(14,7 × p) + 496
30-60	(8,7 × p) + 829
>60	(10,5 × p) + 596

PROMEDIO DE LAS NECESIDADES ENERGÉTICAS DIARIAS DE ADULTOS*			
	LIGERA	MODERADA	INTENSA
Varones	1,55	1,78	2,10
Mujeres	1,56	1,64	1,82

*Expresadas como múltiplos del gasto energético basal.
p: peso corporal en kg.
Tomado del Informe de la reunión consultiva conjunta FAO/OMS/ONU de expertos. Necesidades de energía y proteínas. Ginebra, 1985.

A partir de las mediciones directas del gasto energético basal de las poblaciones sanas que están dentro de la normalidad en cuanto a peso y talla se han establecido ecuaciones para su cálculo teórico. La OMS estima el gasto energético basal para grupos de edad y sexo a partir del peso corporal con sencillas ecuaciones lineales. Estas ecuaciones se consideran las mejores estimaciones disponibles para predecir el gasto energético de personas sanas (tabla 13-1).

En la práctica clínica se utilizan ampliamente las ecuaciones de Harris-Benedict, que contienen cuatro variables: edad, sexo, peso y talla. Para varones:

Gasto energético de reposo (equivalente a basal) =
66,47 + (13,75 × peso en kg) + (5 × talla en cm) − (6,75 × edad en años)

y para mujeres:

Gasto energético de reposo (equivalente a basal) =
655,0 + (9,56 × peso en kg) + (1,85 × talla en cm) − (4,68 × edad en años)

Los valores obtenidos con estas ecuaciones no difieren sustancialmente de los publicados por la OMS.

Efecto térmico de los alimentos

El gasto energético aumenta después de la toma de alimentos o nutrientes. Este aumento depende de la cantidad de energía consumida y de la proporción de cada uno de los macronutrientes administrados. El efecto térmico de la alimentación representa el gasto energético secundario a la digestión, la absorción y la utilización de los nutrientes por el organismo. El efecto térmico de los alimentos es mayor para las proteínas y menor para los glúcidos y las grasas. En una dieta mixta representa aproximadamente el 5%-10% de las calorías ingeridas.

Gasto energético de la actividad física

Después del metabolismo basal, la actividad física representa el segundo componente del gasto energético, si bien algunos deportistas pueden llegar a consumir cantidades muy superiores a su metabolismo basal. En los países industrializados se ha producido una drástica reducción de la actividad física que, en parte, se ha compensado con una disminución de la ingesta calórica. La práctica de ejercicio físico es beneficiosa, por lo cual en vez de reducir las estimaciones de las necesidades energéticas se considera más conveniente mantenerlas y recomendar la práctica habitual de actividad física.

Para estimar las necesidades energéticas secundarias a la actividad hay que tener en cuenta la ocupación laboral, las actividades lúdicas, el tono muscular y los pequeños movimientos que realiza el individuo por el solo hecho de estar despierto o durante la práctica de actividades cotidianas como lavarse, vestirse o estar de pie breves momentos. La actividad física normal condiciona un gasto energético 0,4 veces el gasto energético basal. En numerosas publicaciones se ha descrito el gasto energético debido a diferentes tipos de actividad física (v. tabla 13-1).

Existen métodos para el cálculo del *gasto energético total* que combinan los METS *(Metabolic Equivalents)* y tienen en cuenta la actividad física declarada. Las ecuaciones que se calculan son:

Gasto energético total (varones) =
864 − 9,72 × edad (años) + AF × [(14,2 × peso (kg) + 503 × talla (metros)]

donde AF es la actividad física que puede ser sedentaria (=1), poco activa (=1,12), activa (=1,27) y muy activa (1,54), según el nivel de actividad física (PAL entre 1,0 y 1,4, 1,4 y 1,6, 1,6 y 1,9 y 1,9 y 2,5 respectivamente) y:

Gasto energético total (mujeres) =
387 − 7,31 × edad (años) + AF × [(10,9 × peso (kg) + 660,7 × talla (metros)]

donde AF es la actividad física que puede ser sedentaria (=1), poco activa (=1,14), activa (=1,27) y muy activa (1,45), según el nivel de actividad física (PAL entre 1,0 y 1,4, 1,4 y 1,6, 1,6 y 1,9 y 1,9 y 2,5, respectivamente).

Ingesta recomendada de proteínas, lípidos, hidratos de carbono y agua, vitaminas y minerales

Proteínas

Las proteínas del organismo se degradan y resintetizan continuamente. Los aminoácidos liberados en la degradación se reutilizan en la síntesis, y algunos se transfieren al catabolismo oxidativo. Los productos metabólicos resultante de la degradación de las proteínas (urea, creatinina, porfirinas) se excretan principalmente por la orina y, en menor cantidad, por las heces, el sudor y otras secreciones corporales. Para reponer las pérdidas, el organismo necesita un suministro continuo de proteínas. El organismo es incapaz de sintetizar nueve aminoácidos, los cuales se consideran esenciales: histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y leucina.

Las IDR de proteínas dependen de su valor biológico. Este se halla condicionado por el contenido de aminoácidos esenciales y es superior en el caso de las proteínas de origen animal. Los estudios para estimar los requerimientos proteicos se basan en la determinación de balances nitrogenados de poblaciones. El equilibrio nitrogenado se consigue cuando el aporte de nitrógeno iguala las pérdidas. Si se aportan al organismo más proteínas de las necesarias para la síntesis de los distintos constituyentes, el exceso no se almacena, sino que se degrada. En tal caso, la tasa de renovación proteica y la excreción de nitrógeno aumentan y los cetoácidos que se obtienen de la degradación de los aminoácidos cetogénicos se utilizan como fuente de energía o se transforman en hidratos de carbono o grasas. Si se aportan menos proteínas de las necesarias, el organismo se adapta a esa situación, con reducción de la renovación proteica en los tejidos y del catabolismo de los aminoácidos hasta llegar a un nuevo estado de equilibrio. Por el contrario, la ingesta habitual de grandes cantidades de proteínas puede producir un aumento del nitrógeno ureico sanguíneo y del contenido de calcio en la orina. Se ha sugerido que estas alteraciones podrían ser responsables de una esclerosis glomerular renal y producir osteoporosis.

Mediante los estudios de balance a corto y largo plazo se ha estimado que las necesidades proteicas de un adulto medio son de 0,6 g/kg de peso y día de proteína digerible (carne, leche, huevos, pescado). Si se tiene en cuenta el coeficiente de variación de las necesidades proteicas entre los adultos, se considera que un 25% por encima de las necesidades fisiológicas medias cubre las necesidades del 97,5% de la población. Por tanto, la IDR es de 0,75 g/kg de peso y día de proteínas de alto valor biológico.

Lípidos

El principal componente lipídico de los alimentos son los triglicéridos, compuestos de ácidos grasos y glicerol. El organismo puede sintetizar ácidos grasos saturados a partir del acil-CoA. Sin embargo, no puede sintetizar algunos de los ácidos grasos poliinsaturados, por lo que deben aportarse en la dieta. La importancia de estos ácidos grasos poliinsaturados, denominados «esenciales», radica en el hecho de ser precursores de lípidos estructurales y de eicosanoides, como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, sustancias implicadas en diversos procesos fisiológicos y en el desarrollo de ciertas enfermedades.

El ácido linoleico (C18:2 n-6) fue el primer ácido graso descrito como esencial. El ácido araquidónico (C20:4 n-6), al ser un derivado del ácido linoleico, sólo es esencial si existe carencia de este. El ácido linolénico (C18:3 ω-3) se considera esencial, aunque no se han descrito casos claros de deficiencia en el hombre. Otros ácidos ω-3, como el docosahexaenoico o el eicosapentaenoico, pueden sintetizarse a partir del ácido linoleico.

Hidratos de carbono

Los principales hidratos de carbono de la dieta son los *azúcares* (monosacáridos: glucosa, galactosa, fructosa; disacáridos: lactosa o sacarosa, y polioles: sorbitol, manitol), con uno o dos monosacáridos, los *oligosacáridos* (maltodextrina, rafinosa, fructo-oligosacáridos), con tres a nueve monosacáridos, y los *polisacáridos,* con más de nueve (almidón: amilosa, amilopectina, y polisacáridos no amiláceos o fibra dietética: celulosa, hemicelulosa, pectina, hidrocoloides). El interés suscitado en los últimos años por la fibra dietética radica en la observación de que el consumo de alimentos vegetales está en relación inversa con la incidencia de enfermedad cardiovascular, cáncer y otros procesos patológicos. Se recomienda aumentar el consumo de fibra de la dieta en forma de frutas, vegetales, legumbres y cereales integrales hasta unos 25 g al día.

Los requerimientos mínimos de hidratos de carbono no están establecidos; sin embargo, una dieta carente de hidratos de carbono provoca un aumento de la lipólisis, la formación de cuerpos cetónicos y el incremento del catabolismo proteico.

Agua, vitaminas y minerales

Las necesidades de agua varían según la composición de la dieta y las pérdidas insensibles. De forma práctica, se recomienda un aporte de 1 a 1,5 mL/kcal en adultos y niños sanos, respectivamente. Los requerimientos de agua aumentan cuando se incrementan el nivel de actividad, la temperatura ambiental, la sudoración o la carga de solutos. Las principales fuentes de agua son las bebidas, aunque ciertos alimentos como las verduras y las frutas pueden contener hasta un 90% de agua.

Las funciones de las vitaminas, minerales y oligoelementos y las enfermedades asociadas con situaciones de carencia y exceso se exponen en otro apartado. Las mejoras en los métodos de investigación y la utilización de técnicas como la biología molecular permiten redefinir los conceptos de normalidad, deficiencia y toxicidad nutricional, con evolución de los mismos requerimientos nutricionales y, por ende, las IDR; de hecho, la recomendación de las propias IDR hacia la disminución del riesgo de enfermedades crónicas, además de a la clásica prevención de enfermedades nutricionales carenciales, ha sido uno de los motivos principales de que las IDR o ingestas dietéticas de referencia hayan aumentado o disminuido de forma espectacular en los últimos años para algunos nutrientes como el calcio, la vitamina B_6 o el folato.

NUTRICIÓN EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES

La evidencia que relaciona la dieta con la aparición de enfermedades se ha incrementado de forma exponencial en las últimas décadas y, si bien los hallazgos han sido a veces contradictorios, el mejor conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades relacionadas con la nutrición, junto con la realización de estudios epidemiológicos mejor diseñados, facilita un mejor conocimiento de esta relación que todavía presenta algunas lagunas.

Aterosclerosis coronaria

Se conoce desde hace tiempo la relación entre las grasas de la dieta, los lípidos plasmáticos y la formación de placas ateromatosas, causa de la enfermedad coronaria. Si bien en el pasado el énfasis en la prevención de la cardiopatía isquémica se puso en limitar las grasas totales, en la actualidad se considera mucho más importante la calidad de dichas grasas; es incluso preferible la sustitución de grasas saturadas por grasas monoinsaturadas (como el aceite de oliva) que por hidratos de carbono o proteínas. Las grasas saturadas de la dieta son mucho más hipercolesterolemiantes que el propio colesterol dietético. Los ácidos grasos poliinsaturados ω-3, contenidos en el pescado azul, tienen un papel protector en la arteriopatía isquémica y en el ritmo cardíaco y los factores de coagulación. Estudios más recientes han puesto de manifiesto también un papel protector de las vitaminas antioxidantes C, E y carotenos, y del ácido fólico. La llamada dieta mediterránea presenta múltiples características (aceite de oliva, frutas y hortalizas, pescado, frutos secos, vino) que la asocian con las tasas más bajas de cardiopatía coronaria del mundo, junto con la dieta japonesa.

Cáncer

En España, en el año 2008, el cáncer representó la segunda causa de mortalidad y la primera causa de años potenciales de vida perdidos. Se estima que alrededor de un 35% de los cánceres están relacionados con la dieta, aunque la relación primaria entre cáncer y alimentación alberga todavía muchos enigmas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Diversos estudios ponen de manifiesto la relación entre el consumo de grasas y la aparición de cáncer de colon, próstata, recto y ovarios; para el cáncer de mama existe mucha controversia al respecto y parecer ser que la ingesta de grasas monoinsaturadas podría tener un efecto protector. La ingesta de abundantes frutas y verduras tiene un claro efecto preventivo sobre el cáncer, y las vitaminas antioxidantes tienen efectos también protectores ante el cáncer de pulmón, nasofaríngeo, esófago, vejiga urinaria, cérvix y mama, entre otros. El cáncer de colon está negativamente relacionado con el consumo de fibra. Los alimentos ahumados, salados y en adobo, así como los alimentos conservados con nitratos, el alcohol y algunos contaminantes, tienen efecto cancerígeno, en especial en el desarrollo de cáncer gástrico.

Accidente vascular cerebral

La mortalidad por accidente vascular cerebral (AVC) en España ha sufrido una disminución muy importante a partir de los años setenta. El infarto cerebral tiene factores de riesgo dietéticos parecidos al infarto de miocardio; no obstante, para la embolia estos mismos factores desempeñan a veces un papel protector; el consumo elevado de sal y la hipertensión arterial son los principales factores de riesgo relacionados con el tromboembolismo cerebral.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) afecta a un 10%-15% de la población española y los factores de riesgo más importantes son la obesidad abdominal y el consumo excesivo de grasas y alimentos de alto índice glucémico. Los suplementos con cromo y vitamina E podrían mejorar la tolerancia a la glucosa. El síndrome metabólico o la resistencia a la insulina inciden en uno de cada cinco españoles.

Osteoporosis

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la densidad mineral ósea y una alteración de la microestructura del hueso, con el consiguiente aumento de su fragilidad y del riesgo de fracturas. La densidad ósea aumenta progresivamente durante la infancia y adolescencia, y alcanza su pico máximo hacia los 30-35 años; de ahí la importancia de incrementar el consumo de calcio durante la infancia y la adolescencia. A partir de la menopausia aumenta el riesgo de osteoporosis de manera importante en las mujeres. Una ingesta óptima de calcio permite conseguir el máximo pico de masa ósea durante la época de crecimiento, asegura su mantenimiento en la edad adulta y minimiza sus pérdidas en años posteriores. El papel de las proteínas, los suplementos de calcio y los fitoestrógenos y otros nutrientes como cafeína, fósforo y sodio en la etiopatogenia y prevención o tratamiento de la osteoporosis son tema de debate.

Obesidad

Se considera que la obesidad indica un exceso de grasa corporal. Índices de masa corporal (IMC) superiores a 30 se asocian con un aumento considerable de la mortalidad. En España, un 16% de la población es obesa. Esta situación implica subsidiariamente un riesgo elevado de padecer hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, DM y trastornos gastrointestinales y osteoarticulares. En estas mismas circunstancias es mayor el riesgo de cáncer de vesícula biliar, mama (en mujeres posmenopáusicas) y útero en las mujeres obesas, y próstata en los hombres obesos.

La grasa depositada alrededor de las vísceras abdominales y la grasa subcutánea con tropismo androide representa un mayor riesgo de aparición de enfermedad coronaria. En este sentido, los valores de perímetro de cintura igual o superior a 88 cm en mujeres y 102 cm en varones representan valores de riesgo.

Caries dental

La caries dental es una enfermedad muy prevalente que, no obstante, ha sufrido un importante retroceso en aquellas comunidades donde se han llevado a cabo actividades de prevención. La dieta supone el sustrato necesario para la proliferación bacteriana responsable de la caries cuando el diente, por un bajo aporte en flúor o por otras causas, presenta una mayor predisposición a la misma. La IDR de flúor es de 0,7 a 1,5 mg/día. Los azúcares simples, particularmente si se consumen con almidón (bollería), constituyen los alimentos más cariogénicos en nuestro medio, efecto que disminuye al aumentar la higiene dental.

Cataratas

El consumo de alimentos ricos en antioxidantes (vitamina C, E y carotenos) previene la aparición de la catarata senil, y la riboflavina y la niacina reducen la prevalencia de catarata nuclear en ancianos.

Estado inmunitario

Existe una estrecha relación entre nutrición, inmunidad e infección. El consumo elevado de frutas y hortalizas y los suplementos con polivitamínicos, antioxidantes y vitamina B_6 mejoran la respuesta inmunitaria en ancianos, reducen el riesgo y la duración de episodios infecciosos e incrementan algunas subpoblaciones linfocitarias y respuestas celulares.

Salud mental y declive cognitivo

La nutrición también ha demostrado tener un papel relevante en el estado cognitivo y mental. El ácido oleico y el ácido fólico presentan un papel protector frente al declive cognitivo, y también algunos antioxidantes.

Defectos del tubo neural

Los defectos del tubo neural están asociados al defecto de la 5,10-metileno-tetrahidrofolato reductasa en la madre, lo cual incrementa las necesidades nutricionales de folatos hasta más de 400 mg/día.

OBJETIVOS NUTRICIONALES

Durante muchos años, las IDR sirvieron de objetivos nutricionales, individual y colectivamente. Sin embargo, estos se desarrollaron a partir de criterios minimalistas que pretendían prevenir las deficiencias nutricionales, para más tarde centrarse en los países desarrollados en recomendaciones que incluían la reducción de grasas y colesterol; más recientemente se ha pasado a recomendaciones acerca del tipo de grasa y cantidades de nutrientes no relacionados con la prevención de deficiencias nutricionales, sino con enfermedades crónicas, como son los antioxidantes, implicados en la prevención de las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, o el calcio en la osteoporosis, por citar sólo dos ejemplos.

Tradicionalmente, la evidencia científica en el campo de la nutrición provenía de experimentos con animales y pequeños estudios metabólicos en humanos. Inevitablemente, el estudio de la relación entre la nutrición y las enfermedades crónicas ha requerido un enfoque epidemiológico, y muchas de las informaciones que hoy se conocen nacieron de estudios ecológicos o descriptivos, que luego se han puesto en evidencia gracias a estudios de casos y controles, de cohortes o experimentales.

Los objetivos nutricionales nacen ante la necesidad de que exista un cierto equilibrio entre la energía procedente de los tres macronutrientes: proteínas, grasas e hidratos de carbono.

Por lo que respecta a las grasas, diferentes grupos internacionales de expertos recomiendan que el contenido de grasas de la dieta no supere el 30% de las calorías totales, de las cuales no más del 10% deben ser saturadas. También se recomienda un aporte inferior a 300 mg/día de colesterol. En el ámbito de los países mediterráneos, algunos organismos consideran que el límite podría situarse en el 35%-40% a partir de las grasas si el aceite mayoritariamente utilizado es el de oliva.

Por la limitación recomendada en los países industrializados en cuanto a la ingesta de lípidos y proteínas y la necesidad de ingerir una cantidad notable de fibra dietética, la proporción de hidratos de carbono de la dieta debe estar alrededor del 50% de las calorías totales, sobre todo en forma de hidratos de carbono complejos. Por tanto, el 15%, el 30%-40% y el 50% de la energía de la dieta deben aportarse en forma de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, respectivamente,

con lo que constituyen los objetivos nutricionales más adecuados en nuestro entorno.

GUÍAS ALIMENTARIAS

Para conseguir los objetivos nutricionales planteados es necesario desarrollar programas de promoción de la salud que contemplen distintos tipos de estrategias de intervención en la comunidad. Con tal fin se publican las guías alimentarias que traducen las IDR y los objetivos nutricionales —formulados científicamente y expresados en términos numéricos como cantidades de nutrientes y porcentajes de energía— a un lenguaje más familiar. En estas guías, las recomendaciones se expresan de manera cualitativa como alimentos, raciones o tendencias más positivas para la salud. Pueden representarse en forma de rueda de alimentos, tablas, pirámides, estructuras romboides o manzanas, si bien la forma que prevalece en la actualidad es la pirámide.

Las guías alimentarias son necesarias como punto de referencia para la educación nutricional en los distintos grupos de población y como sugerencia o marco de referencia en la planificación de la industria alimentaria. La mayoría de los cambios aconsejados se dirige a la totalidad de la población, aunque algunas guías contemplan también consejos específicos para grupos vulnerables.

Las principales recomendaciones de las guías alimentarias se refieren a mantener el peso aconsejado, moderar el consumo de grasas, aumentar el consumo de cereales, incrementar el consumo de frutas y verduras, moderar el consumo de alcohol y sal y promover el ejercicio físico moderado. De manera complementaria, algunos países incluyen aumentar la lactancia materna, cuidar las técnicas culinarias, aumentar el consumo de pescado o aspectos relacionados con la sociología de la alimentación o la necesidad de distribuir adecuadamente la ingesta a lo largo del día, con un desayuno adecuado. Para poder trasladar los objetivos nutricionales a un lenguaje asequible para la población, la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, diseñó en el año 2004 una guía dietética incluida conceptualmente, en el interior de una pirámide, diseño adaptado de una propuesta hecha para la dieta mediterránea por un grupo de trabajo de la FAO-OMS. En la base de la pirámide se incluyen los alimentos que interesaría promover (pan, cereales, arroz y pasta). El tramo inmediatamente superior de la pirámide está formado, en primer lugar, por el grupo de verduras-hortalizas, seguido por los grupos de lácteos y alimentos esencialmente proteicos. El vértice de la pirámide transcribe claramente la idea de moderar el consumo de grasas y azúcar. En 2010, un grupo de expertos actualizó la pirámide de la dieta mediterránea clásica y eliminó de la misma los azúcares refinados y las patatas (por su elevado índice glucémico) y la leche. En 2011, el Departamento de Agricultura de EE. UU. abandonó la pirámide que había diseñado en 1991 y adoptó el plato como imagen en su nueva guía dietética. En la figura 13-2 se compara el plato del Departamento de Agricultura estadounidense con la nueva pirámide de la dieta mediterránea. Las diferencias fundamentales se encuentran en la clasificación de los alimentos, pues la pirámide estadounidense agrupa todos los alimentos proteicos en un cuarto del plato, cuando la española incide en la importancia del pescado tanto como las legumbres o la carne. Los derivados lácteos ocupan un lugar fuera del plato, y en la guía estadounidense reciben menos importancia. La pirámide también destaca por la indicación de que los ácidos grasos saturados y en forma *trans* deben reducirse al máximo; sin embargo, las grasas monosaturadas, como el aceite de oliva, son beneficiosas y no existen evidencias de que, en ausencia de obesidad, deban reducirse. Entre otras, la pirámide incluye también el consumo moderado de vino.

Las guías alimentarias en España, a raíz de los estudios realizados, deberían incluir los siguientes puntos:

- *Moderación en el consumo de carne,* particularmente de vacuno y porcino.
- Elección del *aceite de oliva* en lugar de otros aceites o grasas de adición.
- Mantenimiento y promoción del *consumo de frutas,* verduras y pescado, aspectos muy positivos de la dieta española.
- Utilización de *productos lácteos,* total o parcialmente *descremados.*
- Aumento de la ingesta de *alimentos ricos en hidratos de carbono complejos* (pan, legumbres, pasta, patatas y arroz, prioritariamente en sus formas integrales) y reducir el consumo de azúcar y dulces.
- Mantenimiento de la tradición gastronómica y la variedad en platos y recetas de la *dieta mediterránea* española, así como el consumo moderado de vino.
- Realizar *actividad física* moderada a diario.

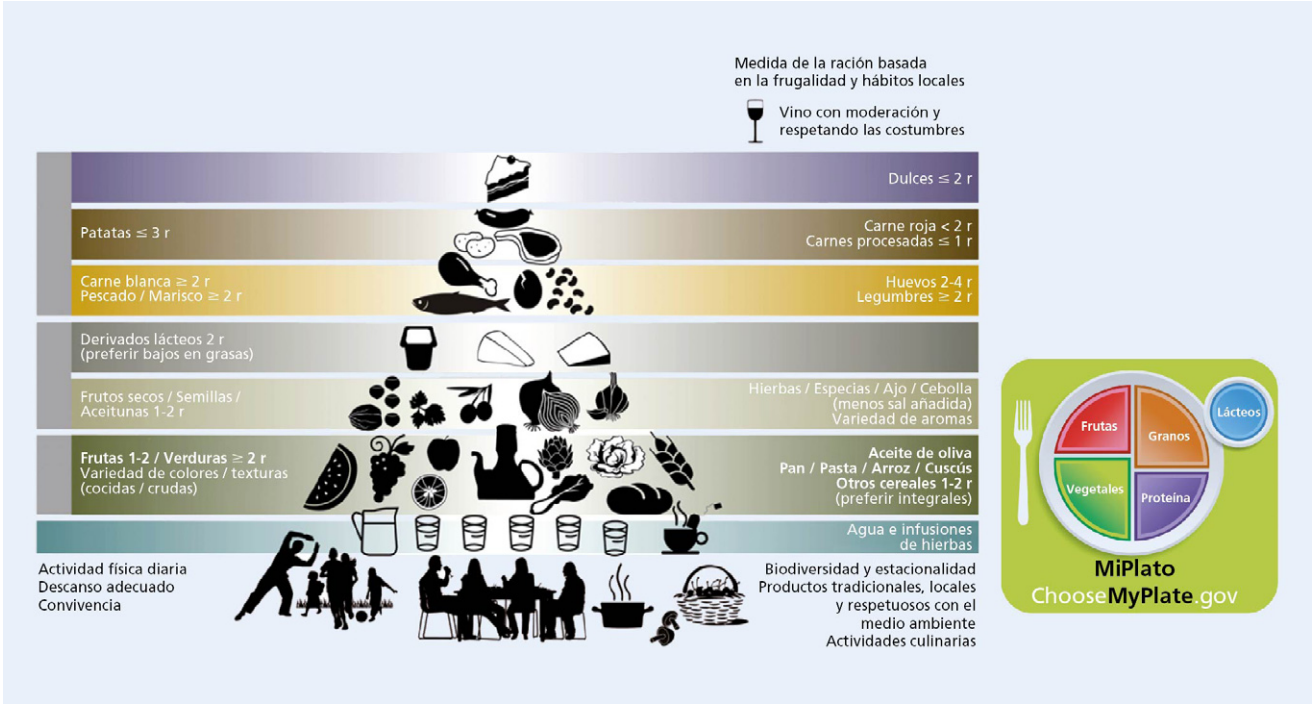


Figura 13-2 Comparación de las guías o pirámides alimentarias. A la izquierda, la nueva pirámide de la Dieta Mediterránea y a la derecha, la aconsejada para la población estadounidense. r: ración.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

King JC, Garza C, edits. International harmonization of approaches for developing nutrient bases dietary Standard. Food Nutr Bull 2007; 28 (Suppl 1): S1-S153.

Majem L, Aranceta J, Mataix J. Nutrición y Salud Pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones. 2.ª ed. Barcelona: Elsevier-Masson, 2005.

Serra-Majem L, Ngo J, Roman-Vinas B, edits. Micronutrient Intake Assessment in Europe: Best evidence and practice. The EURRECA Network of Excellence Br J Nutr 2009; 101 (Suppl 2): 1-112.

World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. 3.ª ed. Washington: American Institute of Cancer Research, 2006.

MALNUTRICIÓN PROTEICO-ENERGÉTICA*

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Un estado de nutrición correcto es aquel que permite un funcionamiento óptimo de todas las funciones celulares. La malnutrición comienza cuando el aporte de nutrientes no es suficiente y/o adecuado para cubrir las demandas del organismo, y progresa hasta producir alteraciones anatómicas y funcionales. No existe un acuerdo unánime sobre la definición más precisa de malnutrición. La forma más común y de repercusiones más graves de malnutrición es la que afecta al aporte energético y proteico. Así, se habla de malnutrición proteico-energética (MPE) cuando se produce un insuficiente aporte de calorías y proteínas en relación con las necesidades, y/o una inadecuada absorción, digestión o metabolismo.

Según predomine la insuficiencia calórica o proteica se diferenciaban clásicamente dos formas de malnutrición. En la malnutrición *calórica o «marasmática»* predomina el déficit energético global (p. ej., en las hambrunas poblacionales o en las anorexias nerviosas); el adelgazamiento y la pérdida de masa magra son los signos más destacables, con poca repercusión en parámetros bioquímicos proteicos en sus estadios leves-moderados y en ausencia de complicaciones de enfermedades intercurrentes. En la malnutrición *proteica* o de tipo *kwashiorkor* predomina la insuficiente síntesis de proteínas (con un aporte calórico suficiente o no muy inadecuado), manifiesta por una concentración sérica de albúmina y otras proteínas de síntesis hepática disminuida. Debido al descenso en la presión oncótica vascular se producen edemas, lesiones en la piel y facilidad para infecciones, con posible progreso a insuficiencia cardíaca. Su nombre africano significa «el primero-segundo», en alusión a que la enfermedad sobreviene en algunas poblaciones cuando el primer hijo deja de ser lactado (proteínas de la leche materna), porque nace un segundo hermano y pasa a tomar alimento predominantemente hidrocarbonado.

En los países desarrollados se produce con mayor frecuencia una variante de la MPE asociada a la enfermedad, la cual conlleva grados variables de depleción calórica y un catabolismo proteico incrementado por las citocinas y otros mediadores inflamatorios y de estrés. Un Comité de expertos de la ASPEN *(American Society of Parenteral and Enteral Nutrition)* y la ESPEN *(European Society of Parenteral and Enteral Nutrition)* ha propuesto recientemente una clasificación fisiopatológica de la malnutrición, muy interesante desde el punto de vista clínico, valorativo funcional y pronóstico.

Malnutrición relacionada con el ayuno

Se denomina así cuando hay un ayuno crónico sin inflamación. Es la privación parcial o total de alimentos de forma voluntaria (p. ej., trastornos de la conducta alimentaria, huelgas de hambre) o involuntaria (p. ej., hambruna, escasez). El ayuno conlleva una serie de cambios en los sistemas metabólico y hormonal, los cuales permiten que el organismo se adapte a situaciones de ayuno más prolongado: durante las primeras 12-16 h, la insulinopenia y la hiperglucagonemia condicionan un incremento de los procesos de glucogenólisis (hepática y muscular) y neoglucogénesis hepática, mediante el uso como sustratos de la proteína muscular (aminoácidos neoglucogénicos), el glicerol y el piruvato derivado de la glucogenólisis. A partir del 2.º y 3.er día de ayuno comienza la β-oxidación de los ácidos grasos procedentes de la lipólisis y la producción de cuerpos cetónicos, que son utilizados como sustrato energético por células de tejidos periféricos. Por ello, al inicio, la pérdida de proteínas es de 75 g/día, lo que equivaldría a 300 g de músculo, y posteriormente se observa un descenso en la excreción de nitrógeno urinario, lo cual indica una disminución de la gluconeogénesis y del catabolismo proteico, ya que hasta el 60% de la energía requerida por el cerebro se obtiene de los cuerpos cetónicos. Todo ello refleja mecanismos adaptativos que permiten disminuir requerimientos energéticos mínimos y reducir la proteólisis (tabla 13-2).

Desde el punto de vista hormonal, además de la insulinopenia temprana, con elevación del glucagón, se reduce la forma activa de la hormona tiroidea y aumenta la forma inactiva o reversa. La hormona de crecimiento (GH) y el cortisol no se modifican en el ayuno simple, pero sí en el asociado a inflamación y/o estrés. En el intestino también se producen cambios metabólicos, ya que la mucosa intestinal posee el mayor índice de recambio y proliferación celular del organismo. En el ayuno, este recambio celular disminuye y puede producirse atrofia de la mucosa. Los cambios en el peso corporal no son iguales durante las dos fases de ayuno. En la primera etapa, la diuresis es muy abundante y se produce una pérdida de peso significativa, aunque dicha pérdida es agua unida al glucógeno. A partir de 1- 2 semanas se pierde más cantidad de tejido graso y se enlentece la pérdida de peso.

Malnutrición asociada a enfermedad

Se denomina así cuando existe un estado proinflamatorio sistémico. La fisiopatología de la malnutrición asociada a enfermedad o trauma consiste en una combinación variable de cierto grado de ayuno o semiayuno con inflamación aguda o crónica, que conduce a modificaciones en la composición corporal y a alteraciones celulares y orgánicas funcionales. El «estado inflamatorio» afecta a los requerimientos nutricionales, eleva las necesidades energéticas e incrementa el catabolismo proteico (v. tabla 13-2), lo que puede verse agravado por el semiayuno impuesto por la propia enfermedad y sus procedimientos diagnósticos y/o por la anorexia o dificultades alimentarías acompañantes. A su vez, según la gravedad de la enfermedad, se diferencian dos tipos:

1. *Malnutrición asociada a enfermedad aguda o estrés médico-quirúrgico grave.* Tiene lugar en situaciones como politraumatismos, sepsis, intervención quirúrgica mayor o ictus grave, circunstancias en las que el catabolismo proteico es tan intenso que puede condicionar la supervivencia a corto plazo. En este caso se produce siempre una respuesta adaptativa metabólica, inflamatoria y neuroendocrina. Las concentraciones circulantes de catecolaminas, glucocorticoides, glucagón y GH aumentan. A menudo existe hiperinsulinismo y resistencia periférica a la insulina, que dificultan la utilización correcta de la glucosa y cursan con hiperglucemia. Estos cambios hormonales inflamatorios provocan un aumento del gasto

Tabla 13-2 Diferencias metabólicas y hormonales entre el ayuno simple (breve, o prolongado) y el ayuno asociado a estrés

	AYUNO BREVE	AYUNO PROLONGADO	ESTRÉS
Glucemia	Normal	Baja	Elevada
Neoglucogénesis	++	+	+++
Na^+	Pérdida	Ahorro	Retención
Glucagón	+	++	+++
Lipólisis	+	++	++
Ahorro proteico	Tardío	Permanente	No hay
Combustible cerebral	Glucosa	Glucosa y cuerpos cetónicos	Glucosa
Metabolismo basal	Bajo	Muy bajo	Aumentada

De la Torre A. Nutrición Clínica. Bases y fundamentos. En: A.M. Soto, Moreno, P.P García Luna, edits. Respuesta endocrino-metabólica en el ayuno prolongado. Madrid: Doyma, 2000;74.

*C. Vázquez

energético, una pérdida importante de nitrógeno y un aumento espectacular de la gluconeogénesis (v. tabla 13-2) y el catabolismo proteico, que conducen a un rápido agotamiento energético y proteico del organismo. La cetosis es mínima; y se produce retención hidrosalina con hipoalbuminemia y edemas. En esta situación de agresión se han implicado diferentes mediadores de la inflamación y del catabolismo proteico; los más conocidos son el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6) y otras prostaglandinas y citocinas. En estos casos agudos, el tratamiento nutricional es relativamente urgente e irá encaminado al sostenimiento de los órganos vitales con el fin de preservar las respuestas adecuadas del paciente ante la agresión.

2. *Malnutrición asociada a enfermedad crónica.* Sucede cuando el grado de inflamación es crónico (incluida la malnutrición por exceso asociada a casos de obesidad y/o síndrome metabólico). En estos casos, la influencia de los factores inflamatorios o de estrés es más insidiosa y su magnitud depende de la gravedad y la duración de la misma o de las fases de reagudización intercurrentes. La malnutrición predispone en general a un curso más tórpido de la enfermedad subyacente o a mayor facilidad para complicaciones, convierte al paciente en un individuo de riesgo nutricional y tiene menor calidad de vida. El tratamiento nutricional (fármaco-nutrición) persigue como objetivo favorecer el tratamiento médico de la enfermedad subyacente y forma parte de una terapia integral, al mismo tiempo que impide o enlentece la aparición de una malnutrición más grave.

Esta clasificación diagnóstica clarifica enormemente no sólo la fisiopatología subyacente, sino los factores pronósticos. En ausencia de inflamación (semiayuno o ayuno simple), la situación es reversible hasta estadios bastante avanzados, con un tratamiento adecuado (p. ej., recuperación de una anorexia nerviosa). Sin embargo, la presencia de inflamación y estrés sistémico debe reconocerse y se valorará cuanto antes su gravedad, pues en situaciones agudas o reagudizadas se requieren actuaciones inmediatas. Obviamente, toda clasificación es un constructo artificial encaminado a clarificar situaciones que son dinámicas. Un mismo sujeto puede pasar por una forma u otra de malnutrición a lo largo del curso de una situación o enfermedad. Muy específicamente, cabe citar la progresión de la malnutrición aguda o crónica debido a pérdida importante de masa magra por superposición de un semiayuno forzado o voluntario a la situación inflamatoria; esta situación es bastante frecuente en pacientes hospitalizados y conlleva un riesgo elevado que puede condicionar el pronóstico de aquéllos. Igualmente, la malnutrición asociada a ayuno simple puede, por una situación inflamatoria intercurrente, agravar el cuadro clínico inicial y el curso de la misma.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la malnutrición, asociada o no a enfermedad con estrés e inflamación, es muy variable. Si existe enfermedad subyacente, dependerá de la expresión médica de la misma, agravada por el deterioro nutricional y condicionada por la edad del paciente, la velocidad de instauración (aguda o crónica) y el déficit predominante (desnutrición calórica o proteica). A continuación se exponen fundamentalmente los rasgos clínicos y las consecuencias de la malnutrición por ayuno.

Crecimiento y desarrollo

En niños la MPE causa retraso pondoestatural y afecta de forma negativa al desarrollo intelectual. En diversas enfermedades que afectan a la infancia, como la fibrosis quística, la MPE es un factor de mal pronóstico y de mortalidad. En el niño puede asimismo ocasionar secuelas mentales a largo plazo cuando se presenta durante la fase de desarrollo del sistema nervioso. Durante la gestación, la MPE se acompaña de mayor mortalidad perinatal, prematuridad, bajo peso al nacer y riesgo de obesidad y síndrome metabólico posterior.

Sistema musculoesquelético

La disminución de la masa muscular se asocia a un descenso en la capacidad funcional del músculo esquelético, con atrofia parcial de las fibras musculares no aeróbicas tipo II. La disminución de la masa magra se ha identificado como un factor predictivo de complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a intervención quirúrgica gastrointestinal y en ancianos después de una fractura de cadera.

Sistema cardiovascular

La MPE provoca una pérdida en la masa muscular cardíaca, en especial de la del ventrículo izquierdo. En casos de desnutrición avanzada se observa una disminución del número de miofibrillas y edema intersticial, y en fases terminales pueden aparecer zonas de necrosis e infiltrado inflamatorio. Las repercusiones sobre la hemodinámica cardíaca vienen marcadas por un descenso en el índice cardíaco, con decaimiento en el rendimiento cardíaco y en la capacidad y tolerancia al ejercicio, bradicardia, hipotensión, alteraciones en el electrocardiograma y edemas. Se produce reducción del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular. Los déficits específicos de algunas vitaminas como la tiamina y algunos electrólitos como el potasio pueden provocar arritmias o fallo cardíaco que puede ser la causa final del fallecimiento en pacientes con desnutrición grave.

Aparato respiratorio

La desnutrición proteica provoca una pérdida de la masa muscular diafragmática e intercostal, con descenso de la capacidad vital e incremento en la resistencia de la musculatura respiratoria y del volumen residual. El número de macrófagos alveolares disminuye, lo que provoca una mayor predisposición a la agresión y una menor capacidad reparadora pulmonar. El surfactante alveolar se encuentra disminuido, por lo que aumenta de forma secundaria el trabajo respiratorio. La depresión inmunitaria favorece la contaminación bacteriana traqueobronquial del paciente desnutrido.

Aparato digestivo

La presencia de nutrientes en la luz intestinal es el principal estímulo trófico para la mucosa intestinal. El ayuno prolongado provoca atrofia de las vellosidades intestinales, disminución de la replicación celular y de las disacaridasas y de otras enzimas de las vellosidades, cuya consecuencia será una menor absorción intestinal así como cambios en la permeabilidad y en la función de barrera inmunitaria. El ayuno prolongado puede provocar diarrea y manifestaciones en todo el tracto gastrointestinal (glositis atrófica, gastritis). Sobre el hígado, la desnutrición provoca atrofia, hemosiderosis y vacuolización de los hepatocitos. El metabolismo de los fármacos puede verse alterado, ya que los sistemas enzimáticos relacionados con la gluconeogénesis aumentan, mientras que disminuye la actividad de la mayoría del resto de los sistemas enzimáticos. Los cambios hormonales secundarios al ayuno prolongado incrementan la producción de cuerpos cetónicos y aumentan la gluconeogénesis a partir de aminoácidos, con lo que dificultan la movilización de los ácidos grasos libres y favorecen la esteatosis hepática.

Sistema endocrino y metabolismo

En el ayuno prolongado se produce insulinopenia e incremento de las hormonas contrarreguladoras: la hormona de crecimiento y el glucagón, y cuyas repercusiones metabólicas se describen en la tabla 13-2. Para mantener funciones vitales como el metabolismo cerebral, se inhiben otras funciones como la capacidad reproductiva y la función inmunitaria. Se inhibe el eje gonadal y tiroideo y se activa el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Las concentraciones de testosterona y estrógenos están disminuidas, y son frecuentes la amenorrea en mujeres y el retraso puberal en niños. Los valores de T_3 y T_4 están disminuidos, con lo que desciende la tasa metabólica basal y el catabolismo muscular. Desde el punto de vista metabólico, en el ayuno prolongado se observa una disminución del gasto energético, que afecta a los tres componentes del gasto energético total: la termogénesis inducida por los alimentos, la actividad física y el gasto energético basal. El agua corporal se encuentra aumentada, especialmente en los casos en los que predomina la malnutrición proteica. Si se llega a la hipoalbuminemia, se produce un trasvase hacia el espacio intersticial con aparición de edemas, mientras que el volumen intravascular se encuentra disminuido. Esta situación provoca un estado de hiperaldosteronismo y de incremento de la hormona antidiurética que agrava la retención

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hidrosalina. Las concentraciones de potasio, magnesio, fósforo y oligoelementos pueden estar descendidas.

Sistema inmunitario

La infección es la principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes gravemente desnutridos. La MPE puede afectar prácticamente a todos los componentes del sistema inmunitario, pero de forma más particular al celular. La integridad de la barrera cutáneomucosa se encuentra alterada, con un déficit de IgA secretora. El número de linfocitos en sangre periférica se encuentra disminuido, y se altera el cociente CD4/CD8. La capacidad linfoproliferativa en respuesta a mitógenos se halla disminuida, y se alteran las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada.

El sistema inmunitario humoral se afecta en menor medida. La función bactericida y fungicida de los polimorfonucleares se encuentra alterada, así como la capacidad presentadora de antígenos por parte del macrófago. El sistema del complemento se encuentra afectado, con disminución muy marcada de la fracción C3 y de la capacidad hemolítica total. El déficit de cinc, cobre, selenio, vitaminas A y C y otros micronutrientes se halla involucrado en las alteraciones de la respuesta inmunitaria.

Piel y faneras

La desnutrición y el déficit de vitaminas y algunos micronutrientes se hallan implicados en la presencia de alteraciones tróficas de la piel y faneras: piel con falta de elasticidad, atrófica o hiperqueratósica, cabello ralo y quebradizo, con falta de brillo, y uñas quebradizas. Las úlceras por presión aparecen con frecuencia en pacientes desnutridos. Su etiología es multifactorial, y en ella intervienen factores locales y sistémicos, pero la desnutrición y el déficit de algún micronutriente específico (vitaminas C, A, E, cinc) se correlaciona con su presencia. La pérdida de masa grasa, la disminución de la elasticidad de la piel, la debilidad general que comporta disminución de la movilidad y el edema son factores asociados a la MPE que incrementan el riesgo de presentar úlceras por presión. La desnutrición comporta también un retraso en la cicatrización de heridas, especialmente relevante en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas.

DEFICIENCIA Y EXCESO DE VITAMINAS

La desnutrición (MPE) cursa siempre con depleción de micronutrientes (vitaminas y minerales), pero los fenómenos adaptativos y la atenuación del anabolismo previenen las consecuencias de la misma. Los cuadros de deficiencia vitamínica o mineral aparecen en el contexto de una renutrición inadecuada, o en una situación de equilibrio energético proteico y deficiencia de ingesta *selectiva* del micronutriente. Son los llamados clásicamente *cuadros carenciales,* cuya aparición e identificación ha ido paralela al descubrimiento de las vitaminas a lo largo de los siglos XIX y XX.

Las vitaminas son factores esenciales para la salud y el desarrollo humanos. No pueden ser sintetizadas por el organismo en cantidad suficiente para cubrir sus necesidades (entre algunos gramos y algunos microgramos/día) y, por tanto, tienen que ser aportadas por la alimentación. En general, las vitaminas hidrosolubles se almacenan en pequeñas cantidades en el organismo. Si su ingestión es elevada, se produce un aumento rápido de su excreción, que no se acompaña de un incremento considerable de sus concentraciones en tejidos o plasma. Si el aporte de una vitamina hidrosoluble es deficitario, las manifestaciones clínicas aparecen en pocas semanas o meses (excepto para la vitamina B_{12}). En el caso de las vitaminas liposolubles, la absorción es similar a la de las grasas y sus reservas pueden ser muy importantes, por lo que las manifestaciones clínicas de carencia son más tardías. Por otro lado, el exceso de vitaminas liposolubles puede dar lugar a cuadros tóxicos.

Actualmente, los grandes síndromes de carencia vitamínica raramente se encuentran de forma endémica, pero en cambio no es infrecuente encontrar, incluso en los países industrializados, déficits muchas veces subclínicos y no siempre fáciles de diagnosticar, asociados generalmente a una de estas situaciones: MPE, alcoholismo, uso prolongado de medicamentos, dietas muy restrictivas o síndromes de malabsorción. El efecto protector de ciertas vitaminas y minerales con acción antioxidante en ciertos tipos de cáncer, enfermedades neurológicas degenerativas y otras enfermedades crónicas es un campo de estudio prometedor, pero con resultados todavía no definitivos. Los organismos sanitarios internacionales están de acuerdo al afirmar que la población sana puede obtener cantidades adecuadas de vitaminas a través de una dieta equilibrada y que no hay suficiente evidencia científica para recomendar megadosis de vitaminas con poder antioxidante con finalidad preventiva, ya que en algunos casos la megadosis de vitaminas antioxidantes se ha asociado a un aumento de la mortalidad total o por cáncer. La población de riesgo podría beneficiarse de suplementos vitamínicos, pero con dosis no superiores al 100% de las recomendaciones para la ingesta.

El déficit de vitaminas y/o minerales (micronutrientes) sucede progresivamente. Primero se produce una depleción de las reservas tisulares, seguida por anomalías bioquímicas que reflejan generalmente la disminución de la actividad enzimática dependiente del micronutriente deficitario, y posteriormente aparecen los síntomas clínicos de la enfermedad carencial, que suponen ya una deficiencia grave. En las tablas 13-3 y 13-4 se presentan los principales cuadros carenciales para su mejor comprensión y comparación. Cuando un déficit de micronutrientes se produce en el contexto de una MPE, los síntomas se solapan con los de la situación de malnutrición o ni siquiera se manifiestan por la disminución de la actividad metabólica y, por tanto, de las necesidades momentáneas del micronutriente. No obstante, si al volver a nutrir a una persona desnutrida no se tiene en cuenta el déficit subyacente puede aparecer la situación carencial de forma aguda, Por ejemplo, un alcohólico malnutrido o un paciente con vómitos repetidos y persistentes pueden desarrollar un beriberi agudo o una encefalopatía de Wernicke al ser tratados con aporte i.v. de glucosa sin vitaminas del grupo B.

Algunas enfermedades crónicas y/o consumo prolongado de fármacos alteran la biodisponibilidad, absorción, metabolismo o excreción de las vitaminas, por lo que ante estas situaciones debe incrementarse su ingesta. Por otro lado, el exceso de aporte vitamínico no es inocuo ni está exento de riesgos, para dar lugar a cuadros clínicos y/o síntomas diversos que se recogen en las tablas 13-3 y 13-4. Por ello, las recomendaciones clásicas de ingesta han incorporado el término «límite superior de ingesta tolerable».

Existen, por último, enfermedades metabólicas hereditarias que responden a elevadas dosis de vitaminas, ya que la vitamina en cantidades elevadas es capaz de «sobrepasar» el defecto enzimático subyacente. Dos de las más conocidas afectan a la cianocobalamina y la biotina. En este último caso puede haber defectos congénitos en la absorción, el transporte o el metabolismo de la misma.

VITAMINA A

El término «vitamina A» abarca todas las sustancias con actividad vitamínica A, que fundamentalmente son el retinol y los retinoides (entre los que se incluyen los distintos carotenos). Es necesaria para regular el crecimiento y diferenciación de distintos tipos celulares y tejidos, especialmente las mucosas, incluso en el período embrionario. Es componente de los pigmentos visuales e interviene en el crecimiento y desarrollo dentario y la osificación, así como en la síntesis de ciertas hormonas. Los efectos biológicos los ejerce interaccionando con varias subfamilias de receptores nucleares. Los carotenos son antioxidantes, protegiendo las membranas epiteliales de la acción de los radicales libres.

Fuente. La vitamina A como tal (retinol) se encuentra en alimentos de origen animal: vísceras (hígado), aceite de hígado, huevos, mantequilla, leche de vaca y queso.

Alimentos ricos en carotenoides. Los carotenoides se encuentran en alimentos de origen vegetal como la zanahoria, espinacas y verduras de hojas verdes, frutas de color amarillo o rojo, boniatos y aceite de palma. En el proceso de absorción y transformación de los carotenos a vitamina A influyen la grasa de la dieta, la integridad de la mucosa intestinal, las sales biliares y las hormonas tiroideas. Se destruye por oxidación, altas temperaturas y luz ultravioleta. Su disponibilidad se ve favorecida en presencia de vitamina E.

Requerimientos. Se expresa en equivalentes de retinol, lo que equivale a 1 mcg de retinol (v. tabla 13-3).

Carencia. El déficit en vitamina A puede considerarse como un problema de salud pública en los países en desarrollo. Los niños en edad preescolar y las mujeres embarazadas son los grupos más vulnerables a

Tabla 13-3 Vitaminas hidrosolubles

HIDROSOLUBLE	FUNCIÓN	FUENTE	REQUERIMIENTOS	CARENCIA	EXCESO	OTRAS
Vitamina C (ácido ascórbico)	Biosíntesis de colágeno Síntesis de ácidos biliares y síntesis de carnitina a partir de lisina y metionina Síntesis de hormonas esteroideas a partir de colesterol ↑↑ Absorción del hierro no hem Catabolismo de la fenilalanina Reacciones autoinmunitarias y alérgicas, cicatrización de heridas Antioxidante	Frutas cítricas, melón, pimiento, verduras de hoja verde, guayaba, fresas, piña, kiwi y patatas	*Lactantes:* 0-6 meses 40 mg/día y 7-12 meses 50 mg/día *Niños:* 1-3 años 15 mg/día y de 3-8 años 25 mg/día VM: 9-13 años 45 mg/día V: 14-18 años 75 mg/día M: 14-18 años 65 mg/día VM: 19 años 90 y 75 mg/día *Embarazo:* 14-18 años 80 mg/día y 19-50 años 85 mg/día *Lactancia materna:* 14-18 años 115 mg/día y 19-50 años 120 mg[1]	Poblaciones vulnerables en países en vía de desarrollo: niños y ancianos Escorbuto Xerosis cutánea Anemia Hematomas espontáneos Esmalte dental debilitado Alteración en la cicatrización de heridas Letargia	Se ha observado sólo en casos de sobredosis. Entre los síntomas destaca: diarrea, crisis de drepanocitosis y litiasis renal	Nivel máximo tolerable para adulto es de 2000 mg/día[1] Inestable al calor, álcalis y oxidación, excepto en ácidos
COMPLEJO B	**FUNCIÓN**	**FUENTE**	**REQUERIMIENTOS**	**CARENCIA**	**EXCESO**	**OTRAS**
Vitamina B_1 (tiamina)	Participa en reacciones de descarboxilación y metabolismo de hidratos de carbono Cofactor de la transcetolasa	Alimentos de origen animal (pescados como lenguado, palometa), hígado y músculo de cerdo, y yema de huevo Cereales integrales, patatas, legumbres, leche de soja y calabaza	*Lactantes:* 0-6 meses 0,2 mg/día y 7-12 meses 0,3 mg/día Niños: 1-3 años 0,5 mg/día y de 3-8 años 0,6 mg/día *Preadolescentes:* 9-13 años 0,9 mg/día V: 14-18 años 1,2 mg/día M: 14-18 años 1,0 mg/día VM: > 19 años 1,2 -1,1 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 1,4 mg/día[1]	Síndrome de Wernicke-Korsakoff *Beriberi húmedo:* síntomas neuromusculares, edemas, anorexia, malestar y debilidad *Beriberi seco:* dolor, ↓↓ sensibilidad y parestesias en miembros superiores. *Beriberi cardíaco:* cardiomegalia, taquicardia sinusal, edemas periféricos. MPE grave, hemodiálisis o diálisis peritoneal y síndrome de malabsorción	No se ha descrito toxicidad. Administración por vía i.v.: hipotensión, taquicardia y edemas de causa desconocida	Inestable en presencia de calor, álcalis y oxígeno. Estable en el calor y en solución ácida
Vitamina B_2 (riboflavina)	Forma parte de las coenzimas (FAD y FMN). Además actúa como transportador de iones de H^+ Desempeña un papel enzimático importante en la respiración celular	Levadura, germen y salvado de trigo Hígado de animales, huevos de gallina, leche y derivados Frutas y verduras contienen poca cantidad de B_2	*Lactantes:* 0-6 meses 0,3 mg/día y 7-12 meses 0,4 mg/día *Niños:* 1-3 años 0,5 mg/día y de 3-8 años 0,6 mg/día V:9-13 años 0,9 mg/día y 14-18 años 1,3 mg/día M: 9-13 años 0,9 mg/día y 14-18 años 1,0 mg/día VM: >19 años 1,3 -1,1 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 1,4 mg/día y 1,6 mg/día	Alcoholismo crónico, fármacos, como clorpromacina, amitriptilina y ciertos anticancerígenos, malabsorción, hipotiroidismo, β-talasemia y fototerapia en el neonato *Manifestaciones clínicas:* Estomatitis angular, anemia hipocrómica, dermatitis seborreica, glositis, lengua depapilada y magenta	No se ha descrito hasta el momento en el ser humano	Estable al calor, oxígeno y ácido. Inestable a la luz ultravioleta

(Continúa)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13-3 Vitaminas hidrosolubles *(cont.)*

COMPLEJO B	FUNCIÓN	FUENTE	REQUERIMIENTOS	CARENCIA	EXCESO	OTRAS
Vitamina B_3 (vitamina pp, niacina)	Participa en la transferencia de H^+ Interviene en el metabolismo de hidratos de carbono y aminoácidos Componente importante de las coenzimas NAD y NADP	Fuentes animales: Pescado, pollo, hígado de ternera, novillo, cerdo y huevos Granos y cereales de desayuno enriquecidos	*Lactantes:* 0-6 meses 2 mg/día y 7-12 meses 4 mg/día *Niños:* 1-3 años 6 mg/día y de 4-8 años 8 mg/día V:9-13 años 12 mg/día y 14-18 años 16 mg/día M: 9-13 años 12 mg/día y 14-18 años 14 mg/día VM: >19 años 16 y 14 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 18 mg/día y 17 mg/día	Pelagra: afección de la piel y mucosas, estomatitis, lengua dolorosa, vómitos, síntomas de dolor y entumecimiento *(las tres D: diarrea, dermatitis y demencia)*	Por dosis superiores a 3 mg/d: vasodilatación y prurito, ↓↓ lípidos séricos, hepatitis fulminante y trastornos intestinales	El triptófano es un precursor esencial de la B_3 Estable al calor, luz, oxidación y álcalis
Vitamina B_6 (piridoxina, piridoxamina y piridoxal)	Participa en la síntesis y degradación de aminoácidos y síntesis de ácidos grasos insaturados a partir de ácidos grasos esenciales Necesaria para la conversión de triptófano a niacina	Carne, hígado pescado, verduras y cereales integrales y de desayuno enriquecidos También en cacahuates, frutos grasos y en menor cantidad en frutas como el plátano	*Lactantes:* 0-6 meses 0,1 mg/día y 7-12 meses 0,3 mg/día *Niños:* 1-3 años 0,5 mg/día y de 4-8 años 0,6 mg/día *Preadolescentes:* 9-13 años 1,0 mg/día V:14-18 años 1,3 mg/día M: 14-18 años 1,2 mg/día MV: 19-50 años 16 -1,3 mg/día *Ancianos:* V1,7 y M1,5 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 1,9 mg/día y 2,0 mg/día	Antagonistas de B_6 (isoniazida y cicloserina), anticonceptivos orales e ingesta de alcohol. Debilidad, dermatitis seborreica, glositis, queilosis, estomatitis angular, anemia microcítica e hipocrómica, vómitos, neuropatía periférica, irritabilidad, depresión y convulsiones	Neuropatías periféricas: ataxia por administración prolongada (>500 mg/día)	Es estable al calor, luz y oxidación
Vitamina B_9 (ácido fólico)	Cofactor de enzimas que participan en el metabolismo aminoácidos y biosíntesis de ácidos nucleicos Importante para la maduración del eritrocito Su forma activa es el tetrahidrofolato (THFA)	Alubias, espinacas o tomates Hígado, carne de res, huevos y pescado, lentejas, garbanzos, espárragos, brócoli, col rizada y levadura	*Lactantes:* 0-6 meses 65 µg/día y 7-12 meses 80 µg/día *Niños:* 1-3 años 150 µg/día y de 4-8 años 200 µg/día MV: 9-13 años 300 µg/día 14-18 años 400 µg/día MV: >19 años 400 µg/día *Embarazo y lactancia materna:* 600 µg/día y 500 µg/día	Déficit en embarazo: abortos, defectos congénitos, defectos en el desarrollo y anomalías del tubo neural Anemia megalobástica Hemorragias por trombocitopenia	No parecen mostrar efectos adversos	Estable a la luz solar en solución pero inestable al calor en medio ácido

Tabla 13-3 **Vitaminas hidrosolubles *(cont.)***

COMPLEJO B	FUNCIÓN	FUENTE	REQUERIMIENTOS	CARENCIA	EXCESO	OTRAS
Vitamina B_{12} (cobalamina)	Síntesis de DNA y maduración del eritrocito Importante para la biosíntesis de ácido nucleicos y nucleoproteínas Participa en el metabolismo del folato Metabolismo del tejido nervioso	Todos los alimentos de origen animal (hígado, riñón, carne, huevos, productos lácteos, mariscos) Alimentos enriquecidos No se encuentra en vegetales	*Lactantes:* 0-6 meses 0,4 µg/día y 7-12 meses 0,5 µg/día *Niños:* 1-3 años 0,9 µg/día y de 4-8 años 1,2 µg/día VM: 9-13 años 1,8 µg/día 14-18 años 2,4 µg/día VM: >19 años 2,4 µg/día *Embarazo y lactancia:* 2,6 µg/día y 2,8 µg/día	Anemia megalobástica Neuropatías progresivas Alteraciones neurológicas (parestesias y convulsiones) Fatiga, debilidad, retraso en el crecimiento e irritabilidad	No se ha descrito efectos tóxicos hasta el momento	Es destruida por ácido, álcalis, luz y oxidación
Vitamina B_8 (biotina)	Funciona como coenzima en carboxilasas	Se encuentra en abundancia en casi todos los alimentos Fuentes más importante son la leche y productos lácteos, huevos, cereales y legumbres Hígado y levaduras	*Lactantes:* 0-6 meses 5 µg/día y 7-12 meses 6 µg/día *Niños:* 1-3 años 8 µg/día y de 4-8 años 12 µg/día VM: 9-13 años 20 µg/día 14-18 años 25 µg/día VM: >19 años 30 µg/día *Embarazo y lactancia materna:* 30 µg/día y 35 µg/día[1]	Una ingesta excesiva de huevos crudos por la presencia de avidina. NP a largo plazo. *Consecuencia clínica:* acidosis metabólica, alteraciones gástricas, hipotonía, alopecia, dermatitis y queilosis	No se han observado síntomas por toxicidad	La avidina (glucoproteína del huevo) interfiere en la biodisponibilidad de la vitamina B_8
Vitamina B_5 (ácido pantoténico)	Biosíntesis de ácidos grasos que forman el complejo multienzimático de la sintetasa	Se encuentra en todos los alimentos Alimentos de mayor importancia: semillas de girasol, hígado, huevos y cereales integrales	*Lactantes:* 0-6 meses 1,7 mg/día y 7-12 meses 1,8 mg/día *Niños:* 1-3 años 2 mg/día y de 4-8 años 3 mg/día VM: 9-13 años 4 mg/día, >14 años 5 mg/día, 14-50 años 6 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 7 mg/día[1]	Es muy rara. En casos de MPE extrema Cefalea, cansancio, pérdida de campos visuales, alteraciones gastrointestinales y neurológicas, calambres generales y malestar general	No se han observado síntomas por toxicidad	No se ha establecido un nivel máximo de consumo tolerable[1]

[1]Biesalski Grimm, Nutrición. Texto y Atlas. En: Vitaminas hidrosolubles Editorial Médica Panamericana, Madrid 2007:164-198.
MPE: malnutrición proteico-energética.

la deficiencia, y en países desarrollados también puede desarrollarse en: a) ancianos, b) alcohólicos, c) pacientes con enfermedades que provocan malabsorción de grasas, d) pacientes que ingieren aceites minerales o ciertos laxantes, y e) pacientes en tratamiento prolongado con colestiramina, colestipol o neomicina.

La primera manifestación de la deficiencia es la aparición de ceguera nocturna (hemeralopía). Posteriormente aparecen xerosis conjuntival y manchas de Bitot, de color nácar, que se inician en la región temporal de la conjuntiva. La xerosis corneal (lesiones puntiformes visibles con lámpara posfluoresceína) y la ulceración corneal se desarrollan en estadios avanzados de deficiencia hasta provocar perforación corneal y destrucción del globo ocular. Los signos extraoculares más característicos son: a) hiperqueratosis folicular y atrofia de las glándulas sebáceas que dan a la piel un aspecto seco y rugoso, b) anemia, y c) aumento de la frecuencia e intensidad de las infecciones.

La demostración de ceguera nocturna u otros signos oculares, junto con unos valores anormalmente bajos de retinol plasmático, son los mejores indicadores de la deficiencia.

La carencia de vitamina A con alteraciones oculares debe tratarse administrándose 30 mg de vitamina A por vía i.m. (necesaria en casos de malabsorción) o 60 mg p.o. En las zonas de carencia endémica propias de algunos países subdesarrollados está indicada la administración de cápsulas de 60 mg de vitamina A cada 6 meses a la población infantil. Dichas medidas se han mostrado eficaces en la reducción de la mortalidad ligada a las enfermedades infecciosas. La hemeralopía, la xerosis conjuntival, las manchas de Bitot y la xerosis corneal son reversibles con el tratamiento.

Exceso. El nivel máximo de consumo tolerable es de 3000 µg/día.

Toxicidad aguda. Se produce fatiga, anorexia, pérdida de peso, vómitos, cefalea y convulsiones y signos de hipertensión intracraneal (papiledema).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Toxicidad moderada. Pérdida de cabello, sequedad cutánea (prurito) y efectos teratógenos durante el embarazo. La ingesta elevada de carotenos no produce toxicidad porque se bloquea la conversión a vitamina A, pero el depósito del pigmento en exceso en la piel produce una típica coloración amarillenta. No se recomienda consumir hígado durante el embarazo ya que puede contener hasta 2500 UI de vitamina A por g de víscera.

VITAMINA D

La función clásica de la vitamina D (o calciferol) en su forma activa (1-25 $(OH)_2$- D) es el mantenimiento de la homeostasis del calcio y del fosfato, actuando a través de la absorción intestinal de ambos minerales, su reabsorción en los túbulos renales distales y la regulación de la actividad osteoclástica de los huesos.

Otros tejidos y células responden a la vitamina D liberando calcio como señal intracelular, regulando procesos de la contracción muscular, la secreción pancreática de insulina e influyendo en el crecimiento y diferenciación celular de la piel. Las células del sistema inmunitario poseen receptores de vitamina D y recientemente se va conociendo la compleja influencia de la vitamina D en procesos de proliferación de líneas celulares tumorales.

Fuente. Síntesis endógena. Se recomienda la exposición a la luz solar alrededor de unos 10 minutos al día. Hígado y aceite de hígado de bacalao u otros peces oceánicos, mantequilla, leche entera y derivados. Es estable al calor y a la oxidación.

Requerimientos. Véase tabla 13-3.

Carencia. En niños produce *raquitismo* que cursa con típicas deformidades óseas craneales (craneotabes), costales (rosario costal), laxitud de ligamentos, asimetría cefálica, retraso en el cierre de fontanelas y arqueamiento de los huesos largos. En adultos la repercusión ósea del déficit de vitamina D es la *osteomalacia*. El diagnóstico de déficit se establece por las concentraciones séricas.

Tabla 13-4 Vitaminas liposolubles

VITAMINAS LIPOSOLUBLES	FUNCIÓN	FUENTE	REQUERIMIENTOS	CARENCIA	EXCESOS	OTROS
Vitamina A (retinol, α y β carotenos)	Regula el crecimiento y diferenciación de distintos tipos celulares y tejidos Componente de los pigmentos visuales Crecimiento y desarrollo de la osificación, dentadura y tejidos blandos Síntesis de ciertas hormonas Antioxidante	*Alimentos ricos en retinol:* Vísceras de origen animal (hígado), aceite de hígado, huevos, mantequilla, leche de vaca y queso *Alimentos ricos en carotenoides:* De origen vegetal como la zanahoria, espinacas y verduras de hojas verdes, boniatos y aceite de palma	Se expresa en equivalentes de retinol que oscila entre: *Lactantes*: 0-6 meses 400 µgEAR/día y 7-12 meses 500 µgEAR/día *Niños* 0,3 y 0,6 mg (1-3 años 300 µgEAR/día, 4-8 años 400 µgEAR/día, y de 9-13 años 600 µgEAR/día)*[AI] MV(1000 mg equivalentes de la actividad del retinol equivalen aproximadamente a 3000 UI). *Embarazo:* (750 µgEAR/día 14-18 años y 770 µgEAR/día 19-50 años). Se recomienda un suplemento de 07 mg/día *Lactancia materna:* Se recomienda un suplemento de 0,6 mg/día (1200 µgEAR/día 14-18 años y 1300 µgEAR/día 19-50 años)[1]	Poblaciones más vulnerables: niños y mujeres embarazadas Xeroftalmía Ceguera nocturna Atrofia de tejidos mucosecretores Hiperqueratosis folicular Aumento y frecuencia de infecciones Manchas de Bitot	*Toxicidad aguda:* Fatiga, anorexia, pérdida de peso, vómitos, cefalea y convulsiones Signos de hipertensión intracraneal (papiledema) *Toxicidad moderada:* Pérdida de cabello Sequedad cutánea (prurito) Efectos teratógenos en el embarazo Coloración amarillenta de la piel (↑↑↑ carotenoides)	No se recomienda consumir hígado durante el embarazo ya que puede contener hasta 2500 UI de vitamina A/g Nivel máximo de consumo tolerable es de 3000 µg/día Se destruye por oxidación, secamiento, temperaturas ↑↑↑, luz ultravioleta Su disponibilidad se ve favorecida en presencia de vitamina E
Vitamina D (calciferol)	Importante para la formación y mantenimiento de los huesos y dientes Homeostasis y mantenimiento del Ca y P a nivel intestinal y renal	Síntesis endógena (exposición a la luz solar), se recomienda 10 min al día Hígado y aceite de hígado de bacalao	*Lactantes y niños:* 0-8 años: 5,0 µg/día (200 UI). VM: 9-50 años 5 µg/día (200 UI) y 51-70 años 10 µg/día (400 UI) > 70 años 15 µg/día (600 UI) *Embarazo y lactancia materna:* 5 µg/día (200 UI)[1].	Raquitismo Craneotabes Rosario costal Laxitud de ligamentos Asimetría cefálica Cierre de fontanelas enlentecido	Hipercalcemia Síntomas: vómitos y vértigo síntomas agudos inespecíficos Calcificaciones (nefrocalcinosis)	Nivel máximo de consumo tolerable en adultos es de 50 µg/día Estable al calor y oxidación

Tabla 13-4 **Vitaminas liposolubles *(cont.)***

VITAMINAS LIPOSOLUBLES	FUNCIÓN	FUENTE	REQUERIMIENTOS	CARENCIA	EXCESOS	OTROS
Vitamina E (tocoferoles y tocotrienoles)	Componente de las membranas biológicas Protege a los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana y los que se encuentran en ella de la peroxidación Efecto antioxidante *(α-tocoferol)* Participa en diversos procesos enzimáticos Desempeña un papel importante en la agregación plaquetaria	Germen de trigo, semillas de girasol y semillas de algodón Aceites vegetales como: girasol, palma, soja y maíz	Dependerá del consumo de ácidos grasos polinsaturados. Se debe ingerir 0,5 mg de RRR α tocoferol por cada 5 g de ácidos grasos dieno *Lactantes:* 0-6 meses 4 mg/día y 7-12 meses 5 mg/día*[AI] *Niños:* 1-3 años 6 mg/día y de 4-8 años 7 mg/día MV*:* 9-13 años 11 mg/día *Adultos:* 15 mg/día *Embarazo:* 15 mg/día *Lactancia materna:* 14-18 años 15 mg/día y 19-50 años 19 mg/día[1]	Malabsorción y abetalipoproteinemia Error innato del metabolismo (dificultad de incorporación de la vitamina E a las VLDL). *Manifestación clínica:* arreflexia, oftalmoplejía y ↓↓ de la sensación propioceptiva y vibratoria Prematuros: retinopatía y hemorragia intracraneal	Puede aumentar los requerimientos de vitamina K Prolonga el tiempo de protrombina	Nivel máximo de consumo tolerable en adultos es de 1000 mg de α- tocoferol suplementario (1500 UI) Resistente al calor, oxígeno y humedad Se desintegra por álcalis y luz ultravioleta
Vitamina K **Vitamina K_1 (filoquinona) vegetales verdes** **Vitamina K_2 (mena-quinona) animales y bacterias intestinales**	Fundamental para la síntesis de protrombina y factores de coagulación Aproximadamente el 50% de la vitamina K lo produce las bacterias intestinales	Vegetales verdes (espinaca, coliflor y coles de Bruselas) Vísceras de animales (hígado y riñones)	*Lactantes:* 0-6 meses 2,0 μg/día, 7-12 meses 2,5 μg/día. *Niños:* 1-3 años 30 μg/día y de 4-8 años 55 μg/día MV*:* 9-13 años 60 μg/día y 14-18 años 75 μg/día VM: >19 años 120 μg/día y 90 μg/día *Embarazo y lactancia:* 14-18 años 75 μg/día y 19-50 años 90 μg/día[1]	Suele observarse en prematuros y lactantes Uso continuo de antibióticos y síndrome de malabsorción *Cuadro clínico:* Hemorragias; la más peligrosa es la que ocasiona hemorragia dentro de los ventrículos cerebrales	Alteración de factores de coagulación (bloqueo de los efectos anticoagulantes) Anemia hemolítica en el recién nacido	Resistente al calor, oxígeno y humedad Se destruye por luz ultravioleta y álcalis

[1]Biesalski Grimm, Nutrición. Texto y Atlas. En: Vitaminas liposolubles Editorial Médica Panamericana, Madrid 2007:36-162.
MPE: malnutrición proteico-energética.

Exceso. El máximo de consumo tolerable en adultos es de 50 μg/día. Las manifestaciones pueden ser las propias de la hipercalcemia aguda o crónica (v. apartado Hiperparatiroidismo, en cap. 19).

VITAMINA E

El α-tocoferol es el compuesto natural con más actividad vitamina E, y suele estar presente en los alimentos asociados a otros tocoferoles de menor actividad: γ, δ.

La vitamina E es un potente antioxidante que protege a los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana celular de la peroxidación, participa en diversos procesos enzimáticos y desempeña un papel importante en la agregación plaquetaria.

*Fuente***.** Se encuentra en la parte oleaginosa de los cereales**:** germen de trigo, semillas de girasol y semillas de algodón y en los aceites vegetales como los de girasol, palma, soja y maíz. Es resistente al calor, al oxígeno y a la humedad. Se desintegra por álcalis y luz ultravioleta.

Requerimientos. Para unificar la diferente actividad de los tocoferoles, los requerimientos se expresan como equivalentes (o RRR) de α-*tocoferol* (v. tabla 13-3). Las necesidades de esta vitamina dependen del consumo de ácidos grasos poliinsaturados. Se debe ingerir 0,5 mg de RRR α-tocoferol por cada 5 g de ácidos grasos dieno.

Carencia. La deficiencia aislada de vitamina E es muy rara. Se puede observar en pacientes que presentan malabsorción grave y prolongada (enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, atresia de las vías biliares, abetalipoproteinemia). Se ha descrito la deficiencia familiar de vitamina E como error innato del metabolismo condicionado por la dificultad de incorporación de la vitamina E a las VLDL. El diagnóstico consiste en determinar las concentraciones séricas de vitamina E con respecto a las concentraciones séricas de lípidos (menos de 0,8 mg de α-tocoferol/g de lípidos totales).

La deficiencia de vitamina E no puede considerarse una entidad clínica definida. Puede manifestarse por arreflexia, oftalmoplejía y disminución de la sensación propioceptiva y vibratoria debido a la afección de la columna posterior y el tracto espinocerebeloso. En los prematuros puede manifestarse por retinopatía y hemorragia intracraneal.

El tratamiento se lleva a cabo mediante la administración de 60-75 UI/día de α-tocoferol p.o. En la fibrosis quística y abetalipoproteinemia se utilizan dosis más elevadas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Exceso. El dintel máximo de consumo tolerable en adultos es de 1000 mg de RRR α- tocoferol suplementario. Una ingesta superior puede aumentar los requerimientos de vitamina K y prolongar el tiempo de protrombina.

VITAMINA K

Existe en dos formas naturales: como vitamina K_1 (filoquinona) en los vegetales verdes, que es absorbida con la fracción lipídica de la dieta (requiere de la acción de las sales biliares) en el intestino proximal, y como menaquinona o vitamina K_2, sintetizada por las bacterias intestinales presentes en el intestino distal y colon, aunque la tasa de absorción de esta última es menor, ya que la concentración de sales biliares es baja. Resistente al calor, oxígeno y humedad. Se destruye por la luz ultravioleta y álcalis.

La primera función conocida de la vitamina K fue su papel antihemorrágico. Activa muchos de los precursores de los factores de la coagulación. Por ello se utiliza como tratamiento del exceso de anticoagulación oral. Las últimas décadas se han conocido otras funciones de esta vitamina, como su papel en la síntesis de osteocalcina y otras proteínas de la matriz celular.

Fuente. Se encuentra en todos los vegetales de hoja verde como acelgas, espinacas, coles etc., y también en vísceras de animales (hígado y riñones).

Carencia. La deficiencia en el aporte de vitamina K es rara en los países desarrollados. El recién nacido (especialmente prematuro) presenta un mayor riesgo de déficit debido a que sus reservas vitamínicas son limitadas, la concentración de esta vitamina en leche materna es baja y la producción bacteriana es escasa. La deficiencia puede originarse también por el uso continuado de antibióticos que destruye la flora intestinal y por un síndrome de malabsorción. El diagnóstico se realiza a través de la prolongación del tiempo de protrombina.

Las dosis habituales para el tratamiento de la hipoprotrombinemia inducida por anticoagulantes son de 2,5 a 10 mg de fitomenadiona p.o. o i.v. lenta. En síndromes de malabsorción o en nutrición parenteral de larga duración se utilizan dosis de 1 a 2 mg/día de vitamina K p.o. o de 1 a 2 mg/semana por vía parenteral.

VITAMINA C

Función. La vitamina C (ácido ascórbico) tiene diferentes funciones: a) participa en las reacciones de oxidorreducción y en la transferencia de hidrógeno (es un potente agente reductor); b) interviene en la formación de colágeno intracelular; c) es un precursor del oxalato; d) participa en la conversión de ácido fólico en folínico; e) es necesaria para la síntesis de hormonas esteroideas a partir del colesterol; f) favorece la absorción del hierro hemo por el tracto gastrointestinal; g) contribuye al catabolismo de la fenilalanina; h) es importante para la función inmunitaria y la cicatrización; i) es un potente antioxidante, y j) participa en los sistemas enzimáticos de detoxificación. La vitamina C se absorbe rápidamente en el intestino delgado proximal. Cuando los tejidos se encuentran saturados, el exceso de vitamina se excreta por la orina en forma de ácido ascórbico y sus metabolitos.

Fuente. Cítricos, melón, pimiento, verduras de hoja verde, guayaba, fresas, piña, kiwi, patatas crudas o al vapor, perejil crudo. El almacenamiento y la cocción disminuyen el contenido vitamínico de los alimentos. Inestable al calor, álcalis y oxidación, excepto en medios ácidos.

Requerimientos (v. tabla 13-4). La toma de anticonceptivos orales y el uso de tabaco aumentan los requerimientos.

Carencia. La mayoría de las manifestaciones clínicas del déficit de vitamina C son secundarias al defecto de formación de colágeno. En adultos puede producir malestar, letargia, dolor articular, anemia, predisposición a la infección y dificultad en la cicatrización. El *escorbuto* o estado avanzado de la enfermedad se produce tras varios meses de una dieta deficiente y se caracteriza por la aparición de hemorragias perifoliculares, púrpura y equimosis de las extremidades, hemorragias musculares y articulares y pérdida de los dientes. En estados muy avanzados puede haber ictericia, edema, fiebre, convulsiones y muerte. En el niño se manifiesta por retraso de crecimiento, fiebre, irritabilidad, náuseas, vómitos, dolor óseo por hemorragia del periostio y deformaciones del esternón.

En los países desarrollados, la hipovitaminosis C es muy rara. Se consideran grupos vulnerables y, por tanto, en riesgo de déficit de vitamina C los ancianos con limitaciones en la ingesta, los niños durante el segundo semestre de vida alimentados con leche de vaca no suplementada, individuos que ingieren dietas macrobióticas o irracionales y los alcohólicos.

El diagnóstico de deficiencia se realiza por presunción clínica. La radiología es útil para demostrar elevaciones del periostio, alteraciones de la calcificación y fracturas. Las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico se encuentran reducidas, aunque este dato es inespecífico.

El tratamiento con dosis fraccionadas de 250 mg/día de ácido ascórbico mejora la clínica en pocos días. Se han utilizado o preconizado megadosis en diversas situaciones. La terapia con vitamina C no ha sido eficaz en el tratamiento del resfriado común. Su eficacia en el tratamiento del cáncer o de la infección urinaria refractaria es asimismo dudosa. El tratamiento con esta vitamina puede ser útil para mejorar la absorción intestinal del hierro no hemínico. Los beneficios asociados a su capacidad antioxidante no han sido suficientemente demostrados.

Exceso. La dosis máxima tolerable para un adulto es de 2 g/día. La toxicidad de la vitamina C a grandes dosis es escasa, pero su ingesta continuada en megadosis puede producir diarrea, crisis de drepanocitosis y litiasis renal.

VITAMINA B_1

Función. La vitamina B_1 o tiamina desempeña un importante papel en el metabolismo de los macronutrientes, especialmente de hidratos de carbono (reacciones de decarboxilación). Cofactor de la transcetolasa, enzima necesaria en el ciclo de las pentosas, y en la síntesis de la acetilcolina.

*Fuente***.** Cereales integrales, legumbres, frutos secos, germen de trigo. Alimentos de origen animal: carnes (cerdo), pescados, hígado y yema de huevo.

Es estable al calor, oxígeno y ácido, pero sensible al pH alcalino. Inestable a la luz ultravioleta.

Requerimientos. Véase tabla 13-4.

Carencia. El cuadro carencial clásico producido por una deficiencia grave es el *beri-beri*. Se caracteriza por anorexia, retraso de crecimiento y pérdida de peso. Posteriormente pueden aparecer manifestaciones neurológicas, cardiacas y cerebrales. Según las manifestaciones clínicas, la enfermedad puede dividirse en: a) *beriberi seco,* con síntomas predominantemente neuromusculares, como dolor, disminución de la sensibilidad y parestesias en las piernas y, a veces, en los brazos; b) *beriberi húmedo,* con predominio de síntomas neuromusculares, edemas, anorexia, malestar y debilidad, y c) *beriberi cardiaco,* en ocasiones confundible con el hipertiroidismo, caracterizado por cardiomegalia, taquicardia sinusal, edemas periféricos por insuficiencia cardiaca y retención de agua y sodio que responde rápidamente a la administración de tiamina.

Las situaciones que favorecen la aparición de una deficiencia son: a) aporte insuficiente debido a la ingesta de dietas basadas en arroz; b) el alcoholismo, debido al déficit de su ingesta, a una disminución del almacenamiento hepático y a reducción del transporte y absorción intestinales; c) inicio de la recuperación nutricional mediante alimentación artificial rica en hidratos de carbono; d) recuperación nutricional del paciente alcohólico o gravemente desnutrido; e) ciertas enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus o el cáncer; f) hemodiálisis o diálisis peritoneal, y g) síndrome de malabsorción.

La deficiencia aguda o la reagudización de un déficit crónico se manifiesta con un cuadro clínico consistente en alteraciones mentales, debilidad muscular, nistagmo horizontal y oftalmoplejía, conocido como *síndrome de Wernicke-Korsakoff,* que se presenta a menudo en el paciente alcohólico o desnutrido especialmente si se administra glucosa i.v. que incrementa agudamente las necesidades de la vitamina.

La mejor prueba diagnóstica consiste en medir la actividad de la transcetolasa eritrocitaria antes y después de la adición de tiamindifosfato *in vitro.* El aumento de la actividad de esta enzima sugiere la deficiencia en tiamina. Otra prueba válida de diagnóstico consiste en observar la evolución de las manifestaciones clínicas después de la suplementación.

El tratamiento en las deficiencias moderadas se realiza con dosis fraccionadas de 10 a 25 mg/día de tiamina p.o., i.m. o i.v. durante una semana. La mayoría de los síntomas de carencia mejora en las primeras 48 h. Al término de una semana deben administrarse 5-10 mg/día p.o. En los déficits graves y en el síndrome de Wernicke-Korsakoff deben aportarse inicialmente dosis de 100 mg por vía i.m. o i.v. continuando con 50-100 mg/día hasta que pueda iniciarse la administración oral.

Exceso. No se ha descrito hasta el momento en el ser humano.

VITAMINA B_2

*Función***.** La vitamina B_2 o riboflavina forma parte de las coenzimas (FAD y FMN). Estas coenzimas son esenciales para: a) el sistema enzimático respiratorio, b) la degradación oxidativa de los ácidos grasos de cadena corta, c) el transporte de oxígeno a los tejidos, d) la oxidación y conversión de aminoácidos en α-cetoácidos, e) la oxidación de las purinas, y f) el mantenimiento del epitelio y las mucosas.

*Fuente***.** Levadura, germen y salvado de trigo, hígado y otras vísceras, huevos, leche y derivados. Los alimentos de origen vegetal contienen poca cantidad de B_2.

Requerimientos. Véase tabla 13-4.

Carencia. La deficiencia de vitamina B_2 pura es rara. Puede observarse en el alcoholismo crónico, malabsorción, hipotiroidismo o como consecuencia del uso crónico de algunos fármacos, como clorpromacina, amitriptilina y ciertos anticancerígenos. También en la β-talasemia y como consecuencia de la fototerapia en el neonato con hiperbilirrubinemia.

Las manifestaciones clínicas son a menudo inespecíficas y asociadas a manifestaciones de otras carencias vitamínicas del grupo B. El signo más característico es la estomatitis angular. En estadios más avanzados pueden aparecer glositis, lengua depapilada y magenta, vascularización corneal, anemia, reticulopenia, retraso mental y dermatitis seborreica, que afecta en especial al área genital, la región nasolabial y las orejas.

La determinación de la actividad de la enzima glutatión reductasa intraeritrocitaria antes y después de la incubación *in vitro* con FAD es la prueba funcional más utilizada para el diagnóstico. El déficit clínico se trata con 5-30 mg/día de riboflavina en dosis fraccionadas p.o. La administración i.v. se reserva para el paciente con problemas intestinales que dificultan el uso de la vía oral.

Exceso. No se ha descrito toxicidad.

NIACINA

También conocida como vitamina B_3. «Niacina» es el término utilizado para designar el ácido nicotínico, la niacinamida o nicotinamida y otras sustancias derivadas.

Función. Es el componente esencial de las coenzimas NAD y NADP, que intervienen en reacciones de oxidorreducción relacionadas con la glucólisis anaerobia, metabolismo lipídico y proteico y respiración celular. Se sintetiza a partir del aminoácido triptófano (60 mg de triptófano equivalen a 1 mg de niacina). Estable al calor, luz, oxidación y álcalis.

Fuente. La niacina es abundante en carnes, hígado y otras vísceras, huevo y cereales integrales o enriquecidos.

Requerimientos. Véase tabla 13-4.

Carencia. En su fase inicial la deficiencia de niacina se presenta como síntomas inespecíficos: insomnio, pérdida de apetito o cansancio. En estadios avanzados se presenta la enfermedad carencial llamada *pelagra* que produce afectación de la piel y las mucosas: glositis, estomatitis, lengua dolorosa, dermatitis bilateral de las zonas expuestas al sol; diarrea rebelde por atrofia de las microvellosidades intestinales y alteraciones neuropsiquiátricas, con irritabilidad, dificultad para concentrarse, confusión, desorientación, alucinaciones y demencia (la clásica tríada tres D: *diarrea, dermatitis y demencia*).

Se han observado deficiencias clínicas en diferentes situaciones: a) en ciertas poblaciones alimentadas con dietas basadas en maíz; b) en alcohólicos crónicos que desarrollan un déficit de absorción y metabolismo de la vitamina; c) en pacientes con errores innatos del metabolismo de los aminoácidos debido a la deficiencia del transporte intestinal y renal del triptófano; d) en pacientes con desnutrición grave y otras deficiencias vitamínicas; e) en el síndrome carcinoide debido a un aumento del metabolismo del triptófano, y f) en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

La mayoría de las veces el diagnóstico se realiza por presunción clínica y la respuesta a la administración de la vitamina.

Dosis de 10-30 mg/día son suficientes para corregir la deficiencia en pocos días. En el caso de errores innatos del metabolismo de los aminoácidos y en el síndrome carcinoide se recomienda la administración de 50-200 mg/día de nicotinamida. Para el tratamiento de la pelagra se recomiendan dosis de 300-500 mg/día repartidas en 3 tomas durante 5 días.

*Exceso***.** Dosis superiores a 3 mg/día producen vasodilatación y prurito, disminución de los lípidos séricos, hepatitis fulminante y trastornos intestinales.

ÁCIDO PANTOTÉNICO

También conocido como vitamina B_5.

Función. Fue aislado por Williams en 1939, forma parte de la estructura del coenzima A, que interviene de forma crucial en el ciclo de Krebs.

*Fuente***.** Como todas las vitaminas del grupo B se encuentra en abundancia en carnes, vísceras, huevo, pescado, legumbres, frutos secos y cereales integrales, aunque en general está presente en todos los alimentos.

Requerimientos. Véase tabla 13-4.

Carencia. Es muy rara. En casos de desnutrición extrema algunos síntomas inespecíficos como cefalea, cansancio y pérdida de campos visuales pueden atribuirse a su deficiencia, así como el cuadro de «ardor en el pie» descrito en la segunda guerra mundial, que mejoran con ácido pantoténico.

Exceso. No se han observado síntomas por toxicidad, ni se ha establecido un nivel máximo de consumo tolerable.

VITAMINA B_6

El término «vitamina B_6» engloba dos estructuras químicas distintas: la piridoxina, que se encuentra preferentemente en alimentos vegetales, y los fosfatos de piridoxal y piridoxamina, presentes sobre todo en tejidos animales.

Función. Esencial en el metabolismo de los aminoácidos: procesos de transaminación, decarboxilación y transulfuración. Es necesaria para la conversión de triptófano a niacina. También interviene en la formación de melanina, en la glucogenólisis, la formación de porfirinas, el metabolismo de los ácidos grasos insaturados, la síntesis de anticuerpos y muchos otros procesos metabólicos. Es estable al calor, luz y oxidación.

Fuente. Las fuentes alimentarias más importantes son las carnes, el hígado y otras vísceras, pescado, legumbres, frutos secos y levaduras. También se encuentra en cereales integrales o enriquecidos.

Requerimientos. Véase tabla 13-4.

Carencia. Como ocurre con otras vitaminas del grupo B, la carencia aislada de piridoxina es rara. Se asocia frecuentemente a la toma prolongada de antagonistas de la vitamina B6, como la isoniazida, la cicloserina y la penicilamina. La toma de alcohol, el uso de contraceptivos orales y la L-DOPA también pueden desencadenarla. Se manifiesta por debilidad, dermatitis seborreica, glositis, queilosis, estomatitis angular, anemia microcítica e hipocrómica, vómitos, neuropatía periférica, irritabilidad, depresión y convulsiones.

Se han descrito diferentes síndromes dependientes de la piridoxina. Cabe destacar la anemia no ferropénica, microcítica o hipocrómica, que mejora rápidamente tras la administración de vitamina B_6. Otras manifestaciones dependientes de la piridoxina son las convulsiones y ciertos trastornos del metabolismo de los aminoácidos.

El diagnóstico se establece: a) por la observación de la corrección de los signos clínicos tras la administración de la vitamina; b) por el estudio de metabolitos del triptófano mediante una prueba de sobrecarga con triptófano, y c) por la determinación de la actividad de la glutamil-transpeptidasa antes y después de añadir fosfato de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

piridoxal. Esta última prueba es la más aceptada en la actualidad como indicativa de deficiencia.

Dosis de 2,5 a 10 mg/día corrigen la deficiencia dietética. Durante la gestación, o si se utilizan contraceptivos orales o isoniazida, son suficientes 25-30 mg/día de piridoxina p.o., y si se emplea penicilamina 100 mg/día. Los síndromes vitamina-dependientes requieren cantidades muy superiores (200-500 mg/día).

Exceso. Neuropatías periféricas: ataxia por administraciones prolongadas (>500 mg/día).

BIOTINA

Se conoce también como vitamina B_8.

Función. Interviene como coenzima de carboxilasas importantes en el metabolismo intermediario.

Fuente. Se encuentra en abundancia en casi todos los alimentos. Las fuentes más importantes son la leche y productos lácteos, huevos, cereales, legumbres, hígado y levaduras.

Requerimientos. Véase tabla 13-4.

Carencia. Es muy rara. Prácticamente sólo se observa tras la ingesta excesiva de huevos crudos por la presencia en la clara de avidina, una proteína que tiene gran afinidad por la biotina e impide su absorción. Los síntomas son acidosis metabólica, alteraciones gástricas, hipotonía, alopecia, dermatitis y queilosis.

Exceso. No se han descrito efectos tóxicos.

ÁCIDO FÓLICO

Ver requerimientos en la tabla 13-4.

VITAMINA B_{12}

Ver requerimientos en la tabla 13-4.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS OLIGOELEMENTOS

La carencia más común de micronutrientes en el mundo es la anemia ferropénica. En la tabla 13-5 se resumen los requerimientos de hierro, cobre, cinc y selenio, los síntomas de su deficiencia y la ingesta máxima recomendada. Existen ciertas enfermedades congénitas que afectan al metabolismo, absorción o transporte de algún o algunos oligoelementos. Las anomalías congénitas que afectan a la absorción, metabolismo, transporte del hierro o formación del «heme» exceden el propósito de este capítulo. En relación al cobre, existen dos errores congénitos del metabolismo. La *enfermedad de Wilson,* o *«degeneración hepatolenticular»,* es debida a mutaciones en el gen *ATP7B,* que codifica para una proteína transportadora, esencial para movilizar el cobre del hígado a la bilis. Se caracteriza por acúmulo de cobre en hígado y posteriormente en otros órganos como el cerebro, los riñones y la córnea. Se trata con quelantes del cobre. La *enfermedad de Menkes,* que está ligada al cromosoma X, es debida a mutaciones en el gen *ATP7A,* que codifica para una proteína responsable del transporte del cobre al exterior de la célula, por lo que el cuadro clínico se caracteriza por deficiencia de cobre, neurodegeneración progresiva y muerte. El tratamiento con cobre unido a histidina puede mejorar algo su sintomatología.

El cinc es cofactor de más de 100 enzimas y, como tal, está involucrado en la mayoría de las vías metabólicas. La deficiencia congénita más conocida es la acrodermatitis enteropática, debida a mutaciones en el gen *SLC39A4,* que codifica la mayoría de los transportadores intestinales del cinc. Los síntomas, que comienzan en la infancia, incluyen dermatitis, diarrea, infecciones y retraso en el crecimiento. El tratamiento con cinc es muy efectivo. Existe un trastorno caracterizado por hipercinquemia e hipercalprotectinemia, caracterizado por concentraciones séricas de esta última sustancia extremadamente elevadas, lo que produce un cuadro clínico de tipo inflamatorio incontrolado. También existe una hipercinquemia de transmisión autosómica dominante con muchísimas menos consecuencias clínicas.

DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la valoración/diagnóstico nutricional es la identificación de los pacientes desnutridos, con riesgo de desnutrición o con déficit nutricionales específicos (cribado y diagnóstico), y/o el seguimiento de la adecuación de una terapia nutricional instaurada. No es una técnica sencilla, pues no existe un solo parámetro con la suficiente sensibilidad y especificidad y con puntos de corte nítidos. El peso ha sido y es un parámetro de gran valor y, de hecho, la pérdida de peso involuntaria en ancianos es predictiva de mortalidad. No obstante, una medida tan simple en apariencia es muy complicada de obtener en algunos casos de pacientes encamados, con deterioro del estado general y sin familiares directos. Además, los parámetros antropométricos: peso, pliegues o circunferencias, pueden subestimar la presencia de malnutrición proteica tan frecuente en la desnutrición asociada a inflamación o enfermedad crónica. Así, adquieren importancia las concentraciones séricas de albúmina y prealbúmina, pero ambas tienen falsos positivos y negativos en los enfermos crónicos reagudizados o en aquellos con una enfermedad aguda grave. Por ello, los métodos utilizados actualmente para la valoración nutricional son multiparamétricos, tanto más cuanto se ha puesto en evidencia que algunos datos subjetivos, clínicos o funcionales detectan mucho mejor la desnutrición existente o probable en determinados grupos de pacientes.

A pesar de la complejidad, el clínico puede, de manera sencilla, aplicar uno o varios de los parámetros que componen la valoración: medidas antropométricas, historia clínica y/o dietética o parámetros bioquímicos para decidir si hay desnutrición o riesgo de ella, y aplicar el tratamiento correspondiente. El contexto marca la utilización de una combinación diferente de datos para la valoración nutricional. En un *contexto poblacional* para la valoración nutricional se utilizan técnicas antropométricas sencillas (peso, IMC, percentil de peso o peso para talla en niños, perímetro braquial y/o circunferencia muscular del brazo), y las actuaciones clínicas en catástrofes o actuaciones poblacionales suelen basarse en medidas antropométricas como el perímetro braquial. En las sociedades desarrolladas, la desnutrición se asocia a la prevalencia de enfermedades crónicas, la edad avanzada o simplemente la mala alimentación. De hecho en poblaciones de alta renta per cápita puede coexistir obesidad y desnutrición. El riesgo nutricional y la desnutrición en esos casos conllevan un peor pronóstico vital y suponen en ciertos colectivos un punto de inflexión de fragilidad biológica que se asocia a mayor morbimortalidad. Su presencia se valora con test de cribado específicos validados para la población a la que se estudia (p. ej., población anciana, mujeres gestantes, colectivos de enfermos crónicos), y si el resultado lo aconseja, una combinación de datos de salud general, antropométricos y bioquímicos para realizar un diagnóstico del estado nutricional más completo y poder valorar la evolución del mismo.

En el *contexto hospitalario,* la desnutrición suele estar infravalorada (fig. 13-3) y supone un aumento de la morbimortalidad y del gasto sanitario. Entre un 10% y un 85% de los pacientes hospitalizados sufre algún grado de desnutrición, y esta se agrava a medida que se prolonga el ingreso. En España, estudios de ámbito restringido muestran que la prevalencia oscila entre el 30% y el 50% y que se agrava durante la estancia hospitalaria. El estudio PREDYCES, de ámbito nacional con un muestreo representativo de los hospitales españoles y que realiza un subestudio de costes, estima una prevalencia global de desnutrición hospitalaria del 23%, lo que se asocia con estancias más prolongadas y un sobrecoste económico del 50%. La identificación de estos pacientes permite una intervención nutricional precoz que puede modificar la evolución, con el consiguiente beneficio sanitario y económico. En el caso del paciente de mayor edad el riesgo de desnutrición es aún mayor, ya que, como el lactante, su organismo tiene menos reservas y controles homeostáticos imperfectos o debilitados. Por tanto, su vulnerabilidad a la subalimentación o desnutrición, especialmente si sobreviene de forma aguda, es muy grande.

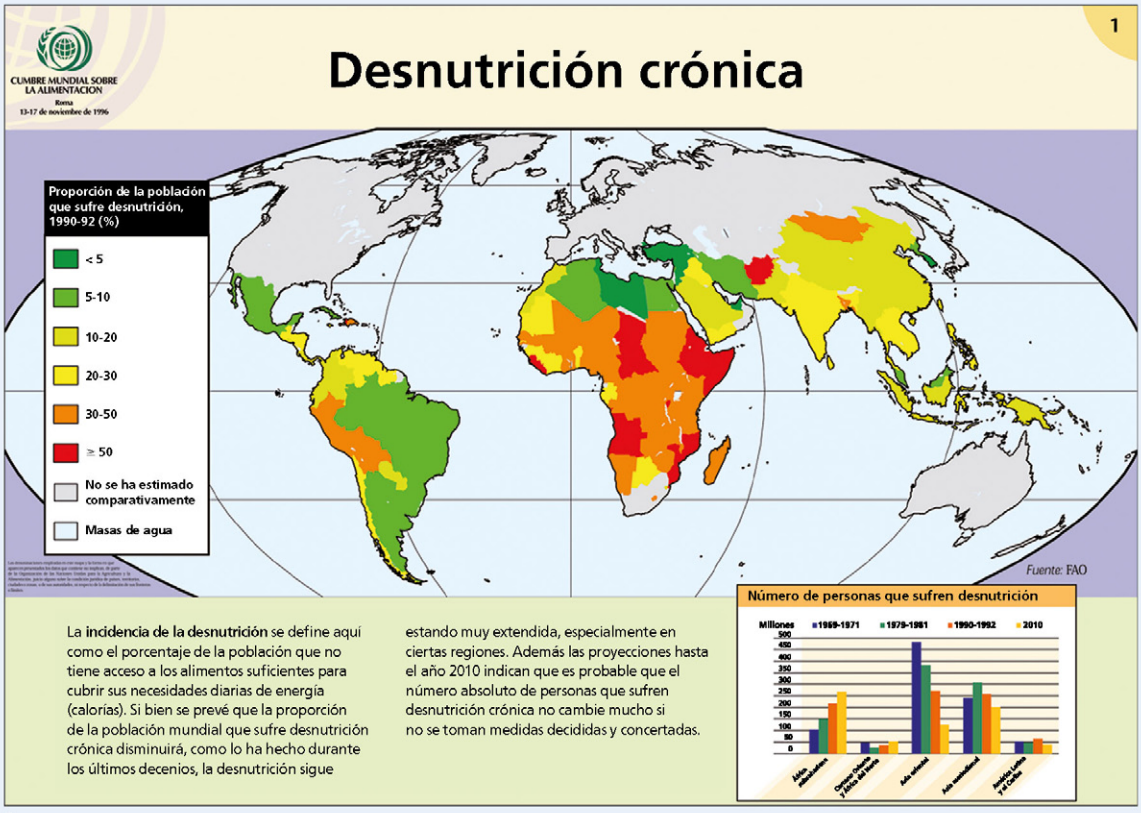
A continuación se describen los datos y parámetros que componen una valoración nutricional. En la tabla 13-6 se esquematiza su utilización en diferentes contextos.

Tabla 13-5 Oligoelementos

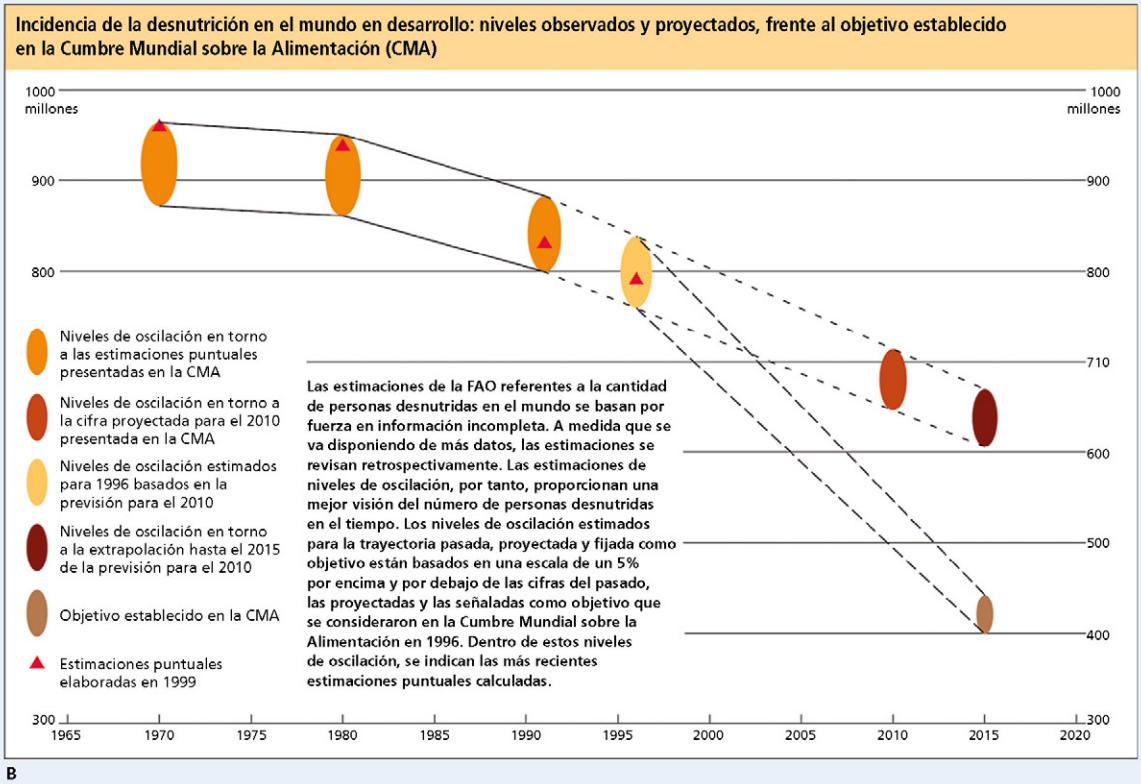
MINERALES	FUNCIÓN	FUENTE	REQUERIMIENTOS	CARENCIA	EXCESOS	OTROS
Cinc	Síntesis de proteínas y ácidos nucleicos En el sistema inmunitario su función es actuar como cofactor de la hormona tímica (timulina) - Antioxidante	Ostras, gérmenes de cereales, hígado de ternera y nueces Frutas y verduras contienen muy pocas cantidades de cinc	*Lactantes:* 0-6 meses 2 mg/día y 7-12 meses 3 mg/día *Niños:* 1-3 años 3 mg/día y de 4-8 años 5 mg/día VM*:* 9-13 años 8 mg/día VM*:* 14-18 años 11 mg/día y 9 mg/día M > 18 años 11 mg/día y ♂ 8 mg/día *Embarazada:* 14-18 años 13 mg/día y > 18 años 11 mg/día *Lactancia materna:* 14-18 años 14 mg/día y > 18 años 12 mg/día[1]	Retraso en el crecimiento, pérdida del gusto y olfato, caída del cabello, lesiones cutáneas, cambios psicológicos, ↑↑ de infecciones y trastornos en la cicatrización de las heridas NP, enfermedades intestinales (malabsorción y fístulas)	Su toxicidad es escasa Dosis muy ↑↑ de Zn interactúan con el Cu; ello se emplea con fines terapéuticos en la enfermedad de Wilson	Nivel máximo de consumo tolerable en adultos es de 40 mg/día[1]
Cobre	Es cofactor de múltiples oxidasas y transporte de electrones Necesario para el mantenimiento del colágeno, elastina y SNC Síntesis de Hb	Vísceras y crustáceos son una excelente fuente Cereales integrales, frutas y verduras	*Lactantes:* 0-6 meses 200 µg/día y 7-12 meses 220 µg/día *Niños:* 1-3 años 340 µg/día y 4-8 años 440 µg/día VM*:* 9-13 años 700 µg/día 14-18 años 890 µg/día VM > 19 años 900 µg/día *Embarazada:* 14-50 años 1000 µg/día; *lactancia materna:* 1300 µg/día[1]	Niños desnutridos, NP a largo plazo y enfermedad con hipocupremia por déficit de ceruloplasmina o trastornos del metabolismo del Cu Anemia microcítica hipocrómica, neutropenia y desmineralización ósea Alteraciones neurológicas en fase avanzada	Su toxicidad es muy baja y suele ocurrir de forma accidental Anemia hemolítica, diarrea, fotofobia, hipertonía muscular e insuficiencia renal y hepática	Nivel máximo de consumo tolerado en adultos de 10 mg/día[1]
Selenio	Forma parte de diversas metaloenzimas (glutatión-peroxidasa) Antioxidante Importante para la síntesis de prostaciclina	Mariscos, vísceras (riñón, hígado) y carnes Su contenido en los vegetales depende del contenido de Se en el suelo de cultivo	*Lactantes:* 0-6 meses 15 µg/día y 7-12 meses 20 µg/día *Niños:* 1-3 años 20 µg/día y de 4-8 años 30 µg/día VM*:* 9-13 40 µg/día VM > 14 años 55 µg/día *Embarazada:* 14-50 años 60 µg/día; *lactancia materna:* 70 µg/día[1]	Enfermedad de Keshan (vista en China) (miocardiopatía dilatada Pacientes con NP	Un consumo > 1 mg/día «selenosis»: Pérdida de cabello, trastorno gastrointestinales, depresión, sabor metálico, prurito, irritabilidad y sudoración por del dimetilseleniuro	
Hierro	Transporte y almacenamiento del oxígeno Transporte de electrones, oxidación enzimática y reacciones reductoras	Hierro hemínico de origen animal se absorbe de un 20% a 30% Fuentes: carnes, en especial rojas. Hierro no hemínico en vegetales, se absorbe un 3%-8% En hortalizas de hojas verdes (acelgas, coles) También en legumbres y yema de huevo que poseen hierro no hemínico	*Lactantes:* 0-6 meses 0,27 mg/día y 7-12 meses 11 mg/día *Niños:* 1-3 años 7 mg/día y de 4-8 años 10 mg/día VM: 9-13 8 mg/día V: 14-18 años: 11 mg/día M: 14-18 años: 15 mg/día M *premenopáusicas:* 18 mg/día V y M *posmenopáusicas* > 19 años: 8 mg/día *Embarazo:* 14-50 años 27 mg/día; *lactancia materna:* 14-18 años 10 mg/día y 19-50 años 9 mg/día[1]	Anemia hipocrómica (anemia ferropénica) Síntomas clínicos: cefalea, vértigo, cansancio, irritabilidad, insomnio, palidez en la piel, modificaciones de la mucosa oral y esofágica	Toxicidad aguda en niños menores de 6 años (diarrea vómitos, dolor abdominal) En adultos complicaciones gastrointestinales Personas con hemocromatosis pueden desarrollar una sobrecarga de hierro	Nivel máximo consumo tolerable en adultos es de 45 mg/día

[1]Biesalski Grimm, Nutrición. Texto y Atlas. En: Minerales y oligoelementos. Madrid: Médica Panamericana 2007; 244-250.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



A



B

Figura 13-3 Malnutrición en el mundo y en los hospitales. (Fuente: FAO 1996. *http://www.fao.org/docrep/003/w2612s/w2612sMap01-s.pdf*; *http://www.fao.org/FOCUS/S/SOFI/img/01-s.pdf*. Wretlind A. Parenteral nutrition. Nutr Rev. 1981; 39:257-65.)

Tabla 13-6 Herramientas para la valoración nutricional según el contexto

CONTEXTO	ANTROPOMETRÍA PESO, IMC, PB	BIOQUÍMICA PROTEÍNAS DE VIDA MEDIA CORTA	CRIBADO (TESTS GENERALES ESPECÍFICOS)	DIAGNÓSTICO FUNCIONAL (HISTORIA CLÍNICA)
Poblacional	X	+/–	–	–
Extrahospitalario	X	X	A veces (colectivos específicos)	–
Individual	X	X	X	X
Puntos de corte de diagnóstico	Pérdida de peso >5% IMC ≤ 18,5 CB < 70%	Albúmina ≤ 3 Prealbúmina ≤ 19 PBR ≤ 2,5	Según test empleado	Valoración subjetiva global (v. tabla 13-8)

IMC: índice de masa corporal; PB: perímetro braquial; PBR: proteína ligada al retinol.

ANAMNESIS, EXPLORACIÓN Y ANTROPOMETRÍA

La historia clínica nutricional debe focalizarse en los cambios en la dieta y en el peso corporal, aspectos socioeconómicos, hábitos tóxicos, medicaciones intercurrentes y síntomas que pueden influir en el estado nutricional en el contexto del proceso que presente el paciente. La exploración física se debe dirigir a detectar pérdida de *masa grasa y muscular,* sobre todo en glúteos, musculatura intercostal, tríceps y cuádriceps. Asimismo se detectará la presencia de edemas y alteraciones cutáneo-mucosas que puedan ser reflejo de una situación de MPE. La palpación abdominal permitirá descartar visceromegalias y evaluar la presencia de ascitis.

Peso y talla

El peso corporal es un parámetro antropométrico muy útil para valorar la situación nutricional del individuo, aunque puede estar falseado por la presencia de edemas o ascitis. Además del *peso real,* debe registrase el *peso habitual* (para determinar el porcentaje de peso perdido). Uno de los mejores indicadores de desnutrición o de riesgo de presentarla es la valoración de los cambios de peso en el tiempo, con respecto al peso habitual del paciente. Se considera que una *pérdida de peso involuntaria de un 5% del peso previo en un mes o un 10% de pérdida en tres meses* es muy sugestiva de desnutrición y se asocia a un riesgo elevado de complicaciones. La talla permite la valoración del índice de masa corporal (IMC). La determinación de la talla presenta dificultades en los ancianos y los pacientes encamados; por este motivo se han desarrollado métodos que estiman la talla real sobre la base de la longitud de rodilla-talón, mediante ecuaciones matemáticas:

$$\text{Varones: } 64{,}19-(0{,}04\times\text{edad})+[2{,}02\times\text{longitud rodilla-talón (cm)}]$$

$$\text{Mujeres: } 84{,}88\text{-}(0{,}24\times\text{edad})+[1{,}83\times\text{longitud rodilla-talón (cm)}]$$

Estos índices tienen gran correlación con la talla verdadera ($r = 0{,}93$), pero no están validados para la población española.

Índice de masa corporal (IMC)

Es un índice de «corpulencia», al que se le aplican puntos de corte. Se calcula mediante la fórmula: $IMC = \text{peso (kg)}/\text{talla (m)}^2$. Permite diagnosticar con mucha probabilidad una situación de desnutrición si el paciente presenta un IMC menor de 18,5 kg/m^2. Se considera delgadez o desnutrición leve con IMC entre 17 y 18,5; desnutrición moderada entre 16-16,9 kg/m^2, y desnutrición grave por debajo de 16 kg/m^2. En niños no existe punto de corte de IMC para valorar la desnutrición, ya que este es variable en función de la edad y el sexo. Por eso se utilizan los *índices peso/talla* (WHO 1997, de Onis 2009), o los *percentiles de IMC* para edad y sexo. Un percentil inferior al 15 indica delgadez y por debajo del percentil 5 o 10, desnutrición.

Pliegues cutáneos, perímetro braquial y circunferencia muscular del brazo

Los *pliegues cutáneos* valoran de forma grosera la cantidad de grasa corporal. El más utilizado es el *pliegue tricipital* (PT). Su análisis se basa en asumir que el 50% del tejido adiposo del organismo se sitúa en el tejido subcutáneo. Su medición está dificultada por la presencia de edemas. La variabilidad de la medición entre diferentes observadores y la escasa definición de estándares de normalidad limitan su utilidad. El conocimiento de ciertos perímetros corporales puede servir para estimar la masa muscular del individuo; el más utilizado es el *perímetro braquial (CB).* Al igual que el pliegue tricipital, su medición debe compararse con tablas de percentiles de normalidad. La *circunferencia muscular del brazo (CMB)* es el indicador más sensible de la reserva proteica corporal. Se calcula a partir del PT y el perímetro braquial: $CMB = CB\ (cm) - PT\ (cm) \times 3{,}14$. Para cualquiera de las tres determinaciones se asume que valores menores al percentil 10 de los estándares de la población de referencia según edad y sexo implican desnutrición grave, entre 10 y 25 suponen desnutrición moderada y entre 25 y 50 desnutrición leve.

Aunque ninguna de estas medidas antropométricas es superior a la valoración clínica, conviene subrayar que estos sencillos parámetros que evalúan directa o indirectamente el estado de la masa muscular estructural del organismo (reserva proteica) tienen gran importancia. De hecho, en los últimos años se ha dado una relevancia progresiva a la medición antropométrica muscular y su funcionalidad, ya que la pérdida de *masa magra* (la llamada *sarcopenia*) está asociada a mayor fragilidad biológica y riesgo de desnutrición y enfermedad en ciertos colectivos, así como a morbimortalidad en pacientes hospitalizados.

MARCADORES BIOQUÍMICOS

De todos los parámetros bioquímicos el más utilizado es la *albúmina plasmática,* proteína de síntesis hepática y vida media relativamente larga. La concentración sérica de albúmina es el resultado de su síntesis hepática, degradación y distribución, así como del estado de hidratación. Su vida media es de 20 días. La síntesis de albúmina disminuye debido a desnutrición y otras causas no nutricionales como una intervención quirúrgica, traumatismo, infección, radiación, enfermedad hepática, administración de coloides y exceso de producción de gammaglobulinas endógenas. La albúmina sérica como indicador nutricional presenta limitaciones, ya que puede ser normal en pacientes con desnutrición crónica y, por otra parte, pacientes con un estrés agudo pueden desarrollar una hipoalbuminemia aguda y grave sin desnutrición, por la respuesta inflamatoria y hormonal sistémica, lo que disminuye su síntesis, aumenta su degradación e incrementa la permeabilidad capilar, con la consiguiente redistribución de la albúmina hacia el espacio intersticial. No obstante, a pesar de sus limitaciones, es un buen factor pronóstico de morbimortalidad en pacientes hospitalizados. Para monitorizar cambios a corto plazo es más útil la *prealbúmina,* proteína de síntesis hepática de vida media más corta que la albúmina (2-3 días). Sus concentraciones plasmáticas están relacionadas con el balance nitrogenado, de tal forma que un incremento en sus concentraciones tiene una sensibilidad del 88% para detectar un balance nitrogenado positivo, y una especificidad del 70%. Salvo en presencia de respuesta inflamatoria relevante o insuficiencia renal, es un excelente parámetro para controlar la terapia nutricional. La *proteína ligada al retinol* y la *transferrina* (la primera con una vida media de 10 h y la segunda de 8-10 días), al igual que la prealbúmina, son de utilidad para valorar los cambios agudos en la situación nutricional. Su utilidad también se puede véase afectada por factores no nutricionales (tabla 13-7).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13-7 Proteínas séricas utilizadas para la evaluación del estado nutricional

PROTEÍNA	VIDA MEDIA (DÍAS)	INTERVALO DE NORMALIDAD	FUNCIÓN	COMENTARIOS
Albúmina	14-22	3,1-4,3 g/dL (31-43 g/L)	Mantenimiento de la presión oncótica plasmática, transportadora de pequeñas moléculas	Es fácil su determinación por métodos colorimétricos, inmunológicos o mediante electroforesis
Transferrina	8-9	170-290 mg/dL (1,7-2,9 g/L)	Transporta el Fe^{++} en plasma hacia la médula ósea y tejidos	La ingesta de hierro altera sus valores plasmáticos. Aumenta durante el embarazo, tratamiento con estrógenos y hepatitis. Disminuye en la enfermedad inflamatoria del intestino, nefropatía, infección crónica, uremia y estados catabólicos agudos. Puede medirse indirectamente o por métodos inmunológicos
Prealbúmina	2-3	19,5-35,8 mg/dL (195-358 mg/L)	Se une a la T_3 y en menor grado a la T_4. Transportadora de la proteína transportadora del retinol Transportadora de la vitamina A y, eventualmente, de timulina	Aumenta en los pacientes con insuficiencia renal crónica o en hemodiálisis. Disminuye en estados catabólicos agudos, hipotiroidismo y postintervención quirúrgica. Determinación inmunológica
Proteína transportadora del retinol	0,5	2,6-7,6 mg/dL	Transportadora de la vitamina A en el plasma. Se une a la prealbúmina	Catabolizada en las células renales tubulares proximales. Las enfermedades renales aumentan las concentraciones y la vida media de la proteína. Disminuye en la hipovitaminosis A, estados catabólicos agudos, postintervención quirúrgica, hipertiroidismo. Determinación inmunológica

Como *parámetros inmunológicos* tiene cierta utilidad el número total de linfocitos; así, se considera desnutrición por debajo de un número total de 1200/μL. Está en desuso la respuesta cutánea a antígenos de hipersensibilidad retardada (expresión de la inmunidad celular).

El *balance nitrogenado* (BN) valora el grado de catabolismo proteico muscular y visceral. Se obtiene al restar las pérdidas proteicas de los ingresos según la fórmula: *BN = nitrógeno aportado* (= g proteínas/6,25) − *nitrógeno eliminado*; (= N urinario + N heces y sudor + N aspiraciones, fístulas, drenajes). El nitrógeno urinario = urea (g/L) × 0,56 × diuresis 24 h. Se estima que la pérdida de N por heces y sudor corresponde a un 10% del N urinario calculado. Para valorar la pérdida de N por aspiraciones, fístulas, drenajes, se añaden 1, 2 o 3 g de N según las pérdidas sean menores de 200 mL, situadas entre 200-500 mL o mayores de 500 mL, respectivamente. Se utiliza a lo largo del tratamiento nutricional para valorar su eficacia. El objetivo del soporte nutricional debería ser un balance positivo, aunque en pacientes con tasa catabólica elevada, minimizar el balance nitrogenado negativo es la meta prioritaria El BN tiene gran utilidad, pero requiere una recogida precisa de todas las entradas y pérdidas.

TÉCNICAS DE CRIBADO Y CUESTIONARIOS ESTRUCTURADOS PARA EL DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

Las herramientas de cribado nutricional consisten en procesos rápidos, simples y económicos que permitan identificar a pacientes desnutridos o con riesgo de desnutrición para poder realizar una valoración completa e instaurar precozmente un soporte nutricional. La instauración sistemática de métodos de cribado es muy útil, pero se ha visto dificultada por la falta de criterios universalmente aceptados para identificar la malnutrición. Por esta razón existen diferentes herramientas de cribado nutricional, indicadas en diferentes contextos y tipo de pacientes. Los principales métodos son: 1) *MUST: Malnutrition Universal Screening Tool;* 2) *Nutritional Screening Initiative (NSI) checklist: DETERMINE your nutritional health;* 3) MNA: Mini nutritional assessment; 4) *NRS 2002: Nutritional Risk screening 2002;* 5) *Herramientas de cribado hospitalarias que utilizan bases de datos automatizadas.* Este último, CONUT e INFORNUT. El CONUT (COntrolling NUTritional status), es un método de cribado automatizado en pacientes hospitalizados; se basa en una aplicación informática, que recopila diariamente datos desde el Servicio de Admisión (datos de filiación y diagnóstico de ingreso) y el Servicio de Laboratorio que permitirá la selección e identificación de pacientes con diferentes grados de desnutrición o riesgo de padecerla. Los datos analíticos incluidos son: 1) albúmina como indicador de la reserva proteica; 2) colesterol como parámetro de depleción calórica, y 3) linfocitos como marcador de pérdida de la función inmunitaria causada por la desnutrición. En una primera fase de valoración del estado nutricional se obtiene una puntuación en la que se le otorga a la albúmina el doble de puntuación respecto a los otros 2 parámetros. Se clasifican en 4 grupos: normonutrido (0-1), desnutrición leve (2-4), desnutrición moderada (5-8) y desnutrición grave (9-12). La segunda fase de valoración del riesgo nutricional, realizada por personal entrenado, utiliza los datos obtenidos en la primera fase junto con otros datos también informatizados: evolución de los parámetros bioquímicos, diagnóstico de ingreso, estancia hospitalaria y edad para establecer el riesgo de desnutrición. El INFORNUT emplea datos de filiación (edad y sexo) y analíticos (albúmina, numero de linfocitos, colesterol sérico), utilizados de forma automática desde la admisión a partir del CMBD (conjunto mínimo básico de datos) del paciente al ingreso. Ambos han sido desarrollados en España, y parecen de gran sensibilidad pero menor especificidad, y sus correlaciones con los métodos que combinan datos subjetivos y antropométricos no son buenas.

VALORACIÓN COMPLETA. CLASIFICACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL Y VALORACIÓN FUNCIONAL

Para realizar una clasificación del estado nutricional según predomine la alteración del compartimento proteico o calórico y según su gravedad, es útil el método descrito por Chang, que combina parámetros antropométricos y bioquímicos. Incluye la valoración de un total de 5 parámetros englobados en dos grupos: bioquímicos (albúmina y linfocitos) como marcadores de desnutrición

Tabla 13-8 Método de valoración y clasificación nutricional de Chang*

PUNTUACIÓN SEGÚN GRADO DE DESNUTRICIÓN					
DETERMINACIÓN	NORMAL	LEVE	MODERADA	GRAVE	
PUNTOS	1	2	3	4	
Peso ideal (%)	> 90%	80%-90%	60%-80%	<60%	X
PT (%)	> 90%	80%-90%	60%-80%	<60%	X
CMB (%)	> 90%	80%-90%	60%-80%	<60%	X
Albúmina (g/dL)	> 3,5	3-3,5	2,5-3	<2,5	Y
Linfocitos (mm^3)	≥1500	1200-1499	800-1199	<800	Y

CLASIFICACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL	VALOR X	VALOR Y
Normal	≤4	≤3
Desnutrición proteica leve	≤4	4-5
Desnutrición proteica moderada	3-6	6-7
Desnutrición proteica grave	3-6	8
Desnutrición calórica leve	5-6	≤3
Desnutrición calórica moderada	7-9	2-4
Desnutrición calórica grave	10-12	2-4
Desnutrición mixta leve	5-6	4-5
Desnutrición mixta moderada	7-10	5-8
Desnutrición mixta grave	11-12	5-8
Obesidad (% peso ideal > 120%)	≤4	≤

*Chang RW. Nutritional assessment using a microcomputer. 1. Programme design. Clin Nutr. 1984; 3: 67-73.
X: puntuación asignada a parámetros antropométricos.
Y: puntuación asignada a parámetros de laboratorio.

proteica y datos antropométricos (% peso ideal, PT y CMB) como marcadores de depleción energética o calórica. A la suma de la puntuación de los parámetros de laboratorio se le asigna el valor Y, mientras que a la de los antropométricos se le da el valor X. De esta manera, la desnutrición se clasifica en 11 tipos y grados diferentes (tabla 13-8).

Valoración subjetiva global

Es un método clínico para evaluar el estado de nutrición que agrupa datos de la historia clínica y exploración física (tabla 13-9). Es un cuestionario en el que un médico adiestrado cumplimenta ítems en relación con la asimilación de nutrientes (si esta es o no insuficiente por disminución en la ingesta, maldigestión o malabsorción), los posibles efectos de la desnutrición sobre la función de órganos o sobre la composición corporal, y con la enfermedad subyacente del paciente (si modifica o no los requerimientos nutricionales). El resultado es la designación como (A) normonutrido, (B) moderadamente desnutrido o (C) gravemente desnutrido. De manera general, los pacientes asignados al grupo A son los que tienen pérdida ponderal del 5%-10% pero ganancia reciente con pérdida de tejido subcutáneo leve. En el grupo B se incluyen los enfermos con una pérdida de peso de al menos el 5% sin estabilización o reganancia, con disminución clara de la ingesta y pérdida de tejido subcutáneo leve. Para asignar a un paciente al grupo C debe presentar signos claros de malnutrición con pérdida de tejido subcutáneo y muscular grave y pérdida de peso de al menos el 10%.

Por ejemplo, una mujer de 60 años con el diagnóstico de carcinoma de colon, una pérdida del 5% del peso en 6 meses y sin alteraciones antropométricas es clasificada como normonutrida. Un varón de 67 años, afectado de cáncer esofágico, con disfagia importante en los últimos tres meses, pérdida del 15% de su peso, con disminución de la masa muscular (CMB por debajo del percentil 25), escaso tejido adiposo subcutáneo, ligeros edemas, debilidad importante y dificultad para llevar una vida autónoma es clasificado como C o gravemente desnutrido.

La valoración subjetiva global se utiliza como predictor del riesgo de desarrollar complicaciones médicas. A pesar de la «subjetividad» en las respuestas, la valoración de este índice antes de una intervención quirúrgica preoperatoria ha demostrado en estudios prospectivos con pacientes en diálisis ser mejor factor predictivo de complicaciones totales e infecciosas que la albúmina, la transferrina, la hipersensibilidad cutánea retardada y la antropometría. Se ha desarrollado una versión específica para pacientes oncológicos: la valoración subjetiva global generada por el paciente (VSG-GP), una herramienta de valoración nutricional rápida, válida y fiable para enfermos con cáncer. Cada parámetro se puntúa del 1 al 4. Una puntuación final igual o superior a 9 indica la necesidad de instaurar soporte nutricional. Posee una sensibilidad y especificidad del 98% y el 82% para predecir la clasificación de la valoración subjetiva global.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL (SOPORTE NUTRICIONAL)

El proceso de renutrición dependerá en gran medida del grado de desnutrición y de la enfermedad de base, y debe ser progresivo. En pacientes en riesgo o en casos leves, el asesoramiento dietético es crucial, y se dirigirá a la corrección de errores y a suplementar las carencias o el déficit. En el caso de *desnutrición grave,* en las primeras horas de tratamiento se deben adoptar medidas de urgencia encaminadas a mantener el equilibrio hidroelectrolítico, el estado hemodinámico y el control metabólico. Una vez asegurados estos procesos básicos se instaura el soporte nutricional artificial adecuado.

En términos generales, se denomina *soporte nutricional artificial* al aporte de nutrientes por vía i.v. o mediante sonda enteral. Se trata de una actividad clínica especializada que ha experimentado un gran desarrollo en las últimas dos décadas y ha mejorado el pronóstico de multitud de procesos que antes cursaban de forma tórpida, cuando no condicionaban la muerte por desnutrición. Está indicada en aquellos casos en que es imposible satisfacer completamente las necesidades nutritivas mediante la alimentación habitual normal o suplementada. Aun así, más importante que la indicación genérica citada, conviene resaltar el concepto novedoso del soporte nutricional especializado, como modalidad terapéutica con la finalidad de modular el curso de la enfermedad y no sólo renutrir al paciente. De acuerdo con esta visión que refleja el progreso de la Nutrición Clínica, se denomina *soporte nutricional especializado* a la provisión de nutrientes vía oral, enteral o parenteral con finalidad terapéutica. La evidencia de la efectividad de esta forma de tratamiento en distintas enfermedades ha sido recientemente recogida en Guías Clínicas de la ESPEN y ASPEN. En ellas se afirma, con un grado de recomendación B, que el soporte nutricional especializado: 1) está indicado en pacientes que no pueden cubrir sus necesidades mediante alimentación oral normal; 2) cuando esto ocurre, la nutrición enteral es preferible, si es que es posible; 3) la nutrición parenteral será la vía de elección cuando la vía digestiva no es funcionante o suficiente, y 4) debe iniciarse en pacientes con ingesta oral inadecuada durante 7 o más días o en los que se prevea que van a estar insuficientemente nutridos durante 7 días o más. En la figura 13-4 se indica un algoritmo de selección de modalidad de soporte nutricional y vías de acceso de los nutrientes.

NUTRICIÓN PARENTERAL

Concepto

La nutrición parenteral es la técnica que permite infundir por vía i.v. los elementos nutritivos necesarios para el organismo, lo que incluye tanto macro como micronutrientes: proteínas, hidratos de carbono, grasas, vitaminas, minerales, iones y agua. Cuando las cantidades se adaptan a las necesidades fisiológicas se habla de nutrición parenteral total (NPT) que, al aportar todos los nutrientes, en teoría se puede administrar de por vida sin que se detecten alteraciones del estado nutritivo ni déficit carenciales. Por su alta osmolalidad, la NPT se debe infundir por una vena central de alto flujo. Existe también la posibilidad de prescribir una fórmula hipocalórica de nutrientes o utilizar soluciones comerciales adaptadas para conseguir una osmolalidad menor de 850 mOsm/L que permita su infusión en una vena periférica sin producir lesiones vasculares, lo que constituye la nutrición parenteral periférica (NPP).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13-9 Valoración global subjetiva

Anamnesis

1. Cambios de peso
   Pérdida en los últimos 6 meses: _____ kg
   Peso actual: _____ kg Peso habitual: _____ kg Peso perdido: _____ kg
   % pérdida de peso: ☐ <5%
   ☐ 5%-10%
   ☐ >10%
2. Cambios en las últimas 2 semanas
   ☐ Aumento de peso ☐ Sin cambios ☐ Pérdida de peso
   Cambios en la ingesta dietética (comparado con la ingesta normal)
   ☐ Sin cambios
   ☐ Cambios Duración:_____ semanas
   Tipos: ☐ Ayuno
   ☐ Líquidos hipocalóricos
   ☐ Dieta líquida completa
   ☐ Dieta sólida insuficiente
3. Síntomas gastrointestinales (>2 semanas de duración)
   ☐ Ninguno ☐ Náuseas ☐ Vómitos ☐ Diarrea ☐ Anorexia
4. Capacidad funcional
   ☐ Sin disfunción (capacidad total)
   Disfunción Duración _____ semanas
   Tipos: ☐ Trabajo reducido
   ☐ Ambulatorio sin trabajar
   ☐ Encamado
5. Enfermedad y su relación con los requerimientos nutricionales
   Diagnóstico primario (específico): _____
   Requerimientos metabólicos (estrés)
   ☐ Sin estrés ☐ Estrés bajo ☐ Estrés moderado ☐ Estrés alto

Exploración

	Normal (0)	Déficit ligero (1)	Déficit moderado (2)	Déficit grave (3)
Pérdida de grasa subcutánea (tríceps, tórax)				
Pérdida de masa muscular (cuádriceps, deltoides)				
Edema maleolar				
Edema sacro				
Ascitis				

Diagnóstico (seleccionar uno)

No se establece un método numérico para la evaluación de este test. Se valora en A, B o C según la predominancia de síntomas con especial atención a las siguientes variables: pérdida de peso, cambios en la ingesta habitual, pérdida de tejido subcutáneo y pérdida de masa muscular.

A = Bien nutrido

B = Sospecha de malnutrición o malnutrición moderada
- 5%-10% de pérdida de peso en las últimas semanas antes del ingreso
- Disminución de la ingesta en las últimas semanas
- Pérdida de tejido subcutáneo

C = Malnutrición grave
- Pérdida >10% de peso
- Pérdida importante de masa muscular y tejido subcutáneo
- Edema

Indicaciones

La NP está indicada cuando se precisa soporte nutricional artificial y la vía digestiva no es funcionante, no es suficiente o no puede emplearse. Así ocurre en el síndrome del intestino corto; enfermedades intestinales que afecten a la motilidad y/o la absorción; esclerodermia, LES, diarrea autoinmunitaria, enteropatía proteinorreica; enteritis rádica, obstrucción intestinal, quimioterapia «agresiva», fístulas yeyunales de íleon proximal o de alto débito; enfermedad inflamatoria intestinal con fístulas, obstrucción y/o malabsorción grave; pancreatitis aguda (grados moderado-grave); quilotórax/ascitis quilosa; hiperemesis gravídica grave (tras fracaso de la NE con acceso yeyunal); pacientes críticos y posquirúrgicos que no puedan ser alimentados por vía enteral en un plazo de 5-10 días; preoperatoriamente, en pacientes con desnutrición grave y que no toleran la NE, así como otros diagnósticos y/o situaciones clínicas que cursan con fallo intestinal.

Contraindicaciones

Las situaciones en que no se ha demostrado ventaja o eficacia en la administración de NPT como modalidad exclusiva de soporte son consideradas contraindicaciones relativas: 1) ingesta previsible en menos de 5 días sin malnutrición; 2) tracto gastrointestinal normofuncionante, y 3) perioperatorio de pacientes previamente no desnutridos, neonatos que toleran la nutrición enteral y, en general, si el pronóstico no mejora con el soporte nutricional. También se han señalado situaciones en las que la NP empeora el pronóstico (y, por

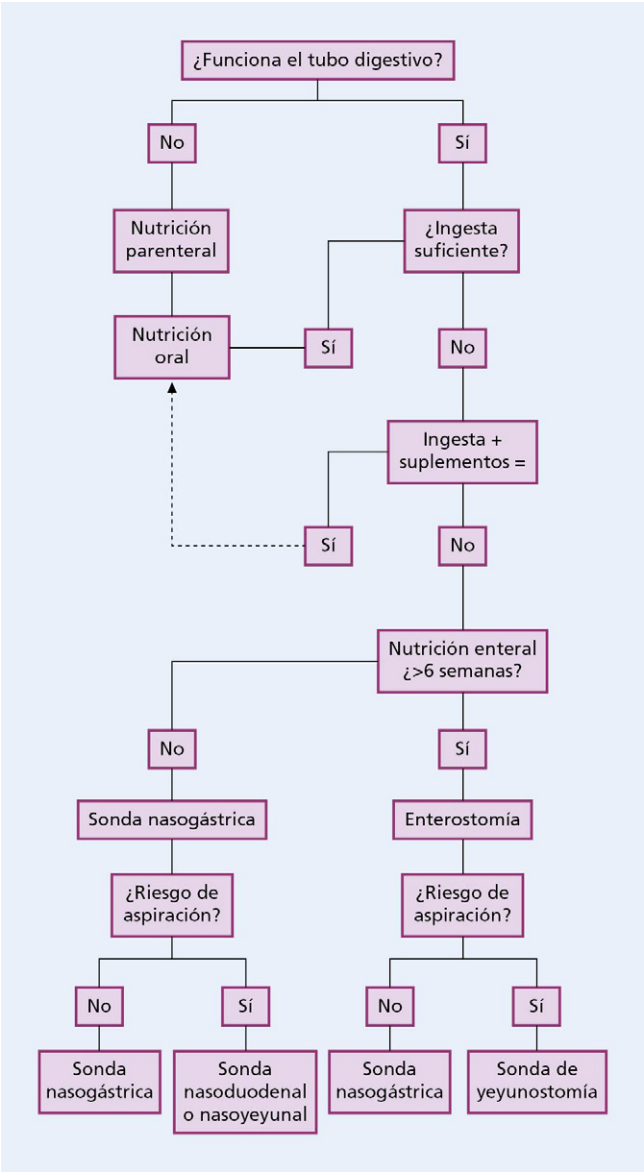


Figura 13-4 Árbol de decisión del tipo de soporte nutricional y vía de acceso.

Tabla 13-10 Requerimientos energéticos y proteicos en nutrición artificial

SITUACIÓN CLÍNICA	REQUERIMIENTOS PROTEICOS	REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS
Normales	0,8 g/kg de peso y día	**Gasto energético metabólico basal (GMB)**
Estrés metabólico leve-moderado	1-1,5 g/kg de peso y día	Ecuación de Harris y Benedict (HB)
	1-1,5 g/kg de peso y día	*Varones*
Estrés grave	1,6-2 g/kg de peso y día	GMB = 66,47 + (13,75) + (5 × A) − (6,76 × E)
Insuficiencia renal sin diálisis	08,-1 g/kg de peso y día	*Mujeres*
		GMB = 655,1 + (9,56 × P) + (1,85 × A) − (4,68 × E)
Hemodiálisis	1,2- 1,4 g/kg de peso y día	**Gasto energético global (GEG)**
Diálisis peritoneal	1,3-1,5 g/kg de peso y día	Ecuación de Long
		GEG = GMB (H-B) × factor de actividad × factor de agresión.
		Factor de actividad:
		Reposo en cama 1
		Deambulación 1,2-1,3
		Factor de agresión:
		Intervención quirúrgica programada 1,2
		Traumatismo 1,35
		Sepsis 1,6
		Quemados 2,1

A: altura; E: edad en años; P: peso en kg.
Datos elaborados a partir de: Nestle M. Nutrition in Clinical Practice. Jones Medical Publication. Greenbrae, California 1985:72-75.

tanto, está contraindicada), como los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia o radioterapia, y en los que no existe indicación específica para la NP, pacientes con pancreatitis leve (dos o menos criterios de Ranson de gravedad de pancreatitis aguda), así como pacientes con quemaduras extensas que toleren la nutrición enteral. En pacientes críticos, la instauración precoz de NPT no parece ofrecer beneficios, si se compara con la instaurada más tardíamente. Procede asimismo reseñar los dilemas éticos que plantean el inicio y la retirada de la nutrición en pacientes con cuadros irreversibles y expectativas de vida inciertas.

Componentes de la NPT

La NPT es una mezcla de lípidos, proteínas, glucosa y micronutrientes, en proporción adecuada, que aporta las necesidades nutricionales que el paciente requiere. Para calcular las necesidades energéticas, lo más preciso es realizar una calorimetría indirecta pero, si no es posible, se aplican las fórmulas descritas del GEB corregidas por el grado de estrés (tabla 13-10). Para la mezcla se emplean soluciones nitrogenadas, hidrocarbonadas y lipídicas, así como vitaminas, oligoelementos y electrólitos. Estas fórmulas han cambiado progresivamente en su composición cualitativa y cuantitativa para adaptarse a las diversas situaciones patológicas. Un ejemplo de ello son los aportes nitrogenados específicos en el paciente con insuficiencia hepática, renal o situaciones de estrés. El aporte lipídico ha estado sujeto a nuevas tendencias como el uso de los triglicéridos de cadena media, o los suplementos con ácidos grasos ω-3 o monoinsaturados como el ácido oleico, entre otros. En cuanto al aporte hidrocarbonado, se ha limitado a la glucosa como principal fuente y se ha dejado a un lado el uso de levulosa y polioles. Las vitaminas y los oligoelementos se aportan de acuerdo a las directrices de organismos internacionales (tabla 13-11). Por último, los electrólitos se añaden según las necesidades del paciente y su evolución analítica. Hoy en día, en el mercado farmacéutico español existen 28 soluciones de aminoácidos, 4 soluciones para nutrición parenteral periférica, 9 soluciones hidrocarbonadas, 10 combinaciones lipídicas, 63 combinaciones de principios inmediatos, 36 soluciones de electrólitos, 5 productos con vitaminas y 7 con oligoelementos.

Aporte nitrogenado

Son mezclas estándar de L-aminoácidos, en proporción equilibrada. La composición de estas soluciones disponibles comercialmente se ha ajustado a patrones diferentes; finalmente se empleó el modelo de huevo-patata, pues se comprobó que una mezcla que contenía un 65% de proteína de patata y un 35% de proteína de huevo mejoraba significativamente el valor biológico de todas las mezclas estudiadas hasta el momento. Otras formulaciones específicas están adaptadas a situaciones clínicas concretas mediante adición de aminoácidos semiesenciales (en el caso de la glutamina se añaden los dipéptidos de la misma) o modificaciones en el patrón de aminoácidos como las diseñadas para enfermos con encefalopatía hepática, que están enriquecidas en aminoácidos de cadena ramificada y limitados en aminoácidos aromáticos. La cantidad de proteínas que se administrarán depende del peso y el grado de estrés (v. tabla 13-10).

SECCIÓN I

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13-11 Requerimientos de vitaminas y oligoelementos en nutrición enteral y parenteral

	NUTRICIÓN ENTERAL	NUTRICIÓN PARENTERAL
Vitaminas		
Tiamina	1,2 mg	3 mg
Riboflavina	1,3 mg	3,6 mg
Niacina	16 mg	40 mg
Ácido fólico	400 µg	400 µg
Ácido pantoténico	5 mg	15 mg
Vitamina B_5	1,7 mg	4 mg
Vitamina B_{12}	2,4 µg	5 µg
Biotina	30 µg	60 µg
Colina	550 mg	No definido
Ácido ascórbico	90 mg	100 mg
Vitamina A	900 µg	1000 µg
Vitamina D	15 mg	5 µg
Vitamina E	15 mg	10 mg
Vitamina k	120 µg	1 mg
Oligoelementos		
Cromo	30 µg	10-15 µg
Cobre	0,9 mg	0,3 -0,5 mg
Flúor	4 mg	No se ha establecido
Yodo	150 µg	No se ha establecido
Hierro	18 mg	No se añade de forma sistemática
Manganeso	2,3 mg	60-100 µg
Molibdeno	45 µg	No se añade de forma sistemática
Selenio	55 µg	20-60 µg
Cinc	11 mg	2,5-5 mg

Tomado de ASPEN Guidelines for the use of Parenteral and Enteral nutrition in adult and pediatric patients, JPEN 2002; 26 (Supl).

Aporte de hidratos de carbono

El aporte de glucosa mínimo aconsejable es de 120 g día, para subvenir a las necesidades de los tejidos glucodependientes, y en general se aconseja que suponga entre el 40% y el 55% de las calorías totales que aporta la NPT. El aporte excesivo de glucosa puede favorecer la hiperglucemia, la esteatosis hepática, la hipertrigliceridemia y la excesiva producción de CO_2. Por ello, el aporte no debe superar los 5 mg/kg de peso por minuto. En el mercado farmacéutico se encuentra una diversa variedad de concentraciones glucídicas en distintos volúmenes que se pueden mezclar para conseguir concentraciones distintas.

Aporte de lípidos

En el caso del aporte lipídico las cantidades a administrar oscilan entre 1-1,5 g/kg de peso y día y, nunca se pueden superar los 3 g/kg de peso y día. No se recomienda su administración cuando las concentraciones de triglicéridos en sangre superan los 400 mg/dL (4,6 mmol/L). Se ha descrito el *síndrome de sobrecarga grasa,* caracterizado por la presencia de anemia hemolítica, alteraciones de la coagulación, trombocitopenia, hiperlipemia y trastornos del parénquima respiratorio, hepático y renal. Se presenta con las grasas de primera generación (triglicéridos de cadena larga de la serie ω-6) y actualmente es excepcional. El aporte de grasas tiene unas connotaciones especiales en el paciente crítico, en donde la oxidación de la glucosa puede estar comprometida.

Actualmente existen en el mercado diferentes soluciones lipídicas que aportan triglicéridos de cadena larga y/o media, procedentes del aceite de soja, de oliva y de pescado (ω-3) en una mezcla más fisiológica, por ser más parecida a la alimentación normal. Hay ciertos productos que elevan el contenido de α-tocoferol con la finalidad de proteger contra procesos de peroxidación o disminuyen el contenido de lecitina para mejorar la relación fósforo/triglicéridos. También se dispone de lípidos estructurados que incorporan por interesterificación en un mismo triglicérido ácidos grasos de distinta longitud de cadena. Todo ello ha mejorado mucho la tolerancia a los lípidos i.v.

Micronutrientes y electrólitos

En NP, estos nutrientes se aportan en las cantidades recomendadas (v. tabla 13-11). Existen formulaciones electrolíticas y multivitamínicas para adicionar las unidades de NP.

Prescripción, preparación y administración de las mezclas

La composición de la NPT, es decir, la prescripción concreta, será diferente según la enfermedad de base, el proceso intercurrente si lo hubiere, el grado de estrés o «inflamación» y la situación que motiva la indicación de NP, pero sin sobrepasar los límites máximos ni mínimos de aporte de nutrientes esenciales. A partir de esos cálculos, se preparan las mezclas nutritivas en campana de flujo laminar para conseguir las mayores garantías de esterilidad; los distintos componentes se introducen en una bolsa «todo en uno», de acuerdo con un orden establecido, bajo un control riguroso que vigile los fenómenos de precipitación y contaminación de las mezclas nutrientes. En la actualidad se dispone de mezclas ternarias, que incluyen en una misma bolsa todos los macronutrientes y algunos micronutrientes en compartimentos separados que se mezclan en el momento de proceder a su administración, lo que facilita la preparación o el uso en NP domiciliaria. Para su administración se utilizan catéteres de acceso central a una vena de gran calibre, catéteres centrales de inserción periférica o reservorios (fig. 13-5).

Controles de seguimiento

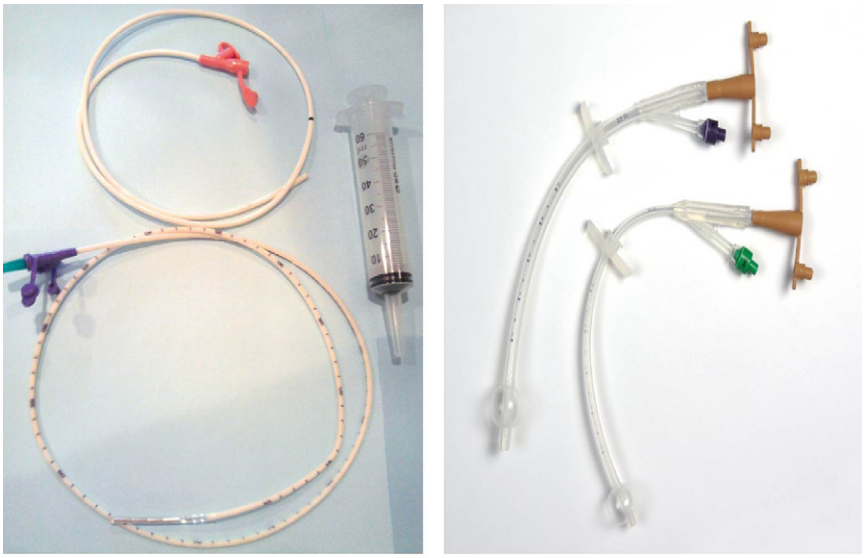
Una vez que la NP se ha iniciado, es fundamental la monitorización cuidadosa del paciente para asegurar una terapia correcta y evitar las complicaciones asociadas a esta modalidad de soporte nutricional. Las constantes vitales se monitorizaran cada 8 h, el balance hídrico cada 24 h y el peso, si es posible, cada 2 o 3 días. En la tabla 13-12 se exponen los controles recomendados. El cinc sérico se determinará en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y en los casos de fístulas y/u ostomías. Semanalmente se evaluará el estado nutricional mediante exploración clínica y antropométrica, proteínas de vida media corta y, si es posible, un balance nitrogenado.

Complicaciones

Complicaciones a corto plazo

Las complicaciones de la NPT son fundamentalmente hidroelectrolíticas, metabólicas (incluido el síndrome de realimentación) o infecciosas.

- *Alteraciones hidroelectrolíticas.* Pueden ser potencialmente mortales, por lo que se recomienda la determinación diaria hasta su estabilización.
- *Hiperglucemia.* Aumenta el riesgo de infección, sobre todo si se sobrepasan los 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Los objetivos de control glucémico en el paciente hospitalizado, y particularmente en el paciente crítico, son muy estrictos. Sin embargo, esta cuestión está todavía bajo controversia, pues a pesar de evidencias iniciales procedentes de estudios en pacientes críticos sobre el beneficio de mantener la glucemia entre 100 y 150 mg/dL (5,6 y 8,3 mmol/L), otros estudios y recomendaciones no lo han corroborado. Es prudente intentar que la glucemia se mantenga por debajo de 180 mg/dL (10 mmol/L), con el fin de evitar hipoglucemias.
- *Síndrome de realimentación.* Es una complicación asociada a la iniciación de soporte nutricional en pacientes con desnutrición moderada o grave. Se trata de una complicación grave, potencialmente mortal. Su patogenia es compleja y se debe fundamentalmente a las desviaciones del compartimento vascular al intracelular del flujo de fósforo, potasio y magnesio, así como alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de vitaminas. En situación de ayuno prolongado o inanición, el sustrato energético principal son los depósitos grasos, cuyo metabolismo no requiere fósforo. El inicio de la NP con glucosa estimula la liberación de insulina, la cual redirecciona las rutas metabólicas celulares hacia la glucólisis, que precisa la utilización de fósforo. Se produce una entrada y un consumo masivo de fósforo, con hipofosfatemia derivada (P sérico igual o inferior a 1 mg/dL; 0,32 mmol/L). Secundariamente, se



A B

Figura 13-5 Catéteres de nutrición parenteral y sondas enterales. **A.** Sondas nasogástrica y nasoyeyunal. **B.** Sondas de recambio de gastrostomía.

Tabla 13-12 Protocolo básico de control en nutrición artificial

INICIALMENTE	HASTA LA ESTABILIZACIÓN	PACIENTE ESTABLE	NUTRICIÓN PROLONGADA
Peso	Diariamente	Semanalmente	Semanalmente
Función intestinal			
Balance ingresos/pérdidas			
Glucemia-glucosuria	Diariamente	2-3 veces semana; a diario (diabetes)	Cada 1-6 meses; a diario (diabetes)
Urea y electrólitos	Diariamente	1-2 veces semana	Cada 1-6 meses
Fósforo	1-2 veces semana	Cada 2 semanas	Cada 1-6 meses
Función hepática			
Parámetros nutricionales	Semanalmente	Mensualmente	Cada 3-6 meses
Antropometría			
Balance nitrogenado	1-2 veces semana	Según evolución	Según evolución

deplecionan también las reservas de potasio y magnesio, así como las de tiamina, imprescindible en el metabolismo hidrocarbonado. Las manifestaciones clínicas son astenia, insuficiencia cardíaca y/o respiratoria, anemia hemolítica, alteraciones en el ritmo cardíaco, trombocitopenia y muerte súbita. Si predomina la hipopotasemia pueden producirse arritmias graves y parada cardíaca. La hipomagnesemia puede provocar también arritmias y estado confusional, ataxia o convulsiones. El déficit agudo de tiamina puede producir una encefalopatía de Wernicke.

- *Complicaciones infecciosas*. La complicación infecciosa más frecuente en NP es la infección del catéter, que puede llegar a producir una sepsis. En un 59% de los casos el catéter se infecta por gérmenes grampositivos (estafilococos coagulasa negativo y *aureus),* en un 25% por gérmenes gramnegativos *(E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia),* y un 16% por hongos *(Candida albicans)* y un 15% polimicrobiana. Se diagnostica mediante hemocultivos convencionales y semicuantitativos, cultivos del catéter, de la piel y de la conexión. La infección del catéter debe tratarse vigorosamente con antibióticos y, cuando sea preciso (no todos), retirada del catéter. La prevención de la infección relacionada con el catéter de la NP es importante y consiste en la asepsia en la colocación del catéter y la elección del catéter adecuado según la situación del paciente y la expectativa de duración del tratamiento. Ante pacientes graves, con aportes i.v. elevados y de diferente índole se puede utilizar un catéter central o un catéter central de inserción periférica; se reservará una conexión para la NP y se cerrará siempre de forma aséptica las conexiones no utilizadas. De suma importancia es el cuidado en el mantenimiento del catéter, tanto en lo que se refiere a los cambios de apósitos, nutrilínea, vigilancia e higienes de puntos de inserción.

Complicaciones a medio y largo plazo

La NP puede producir hepatopatía y enfermedad metabólica ósea.

- *Hepatopatía asociada a la NP*. Se han descrito alteraciones de la función hepática entre el 20% y el 90% de los pacientes que reciben NP. Es más frecuente en pacientes sépticos y/o desnutridos. Se manifiesta por grados variables de colestasis y esteatosis; raramente pueden llegar a insuficiencia hepatocelular. Los marcadores de colestasis que se elevan más precozmente son la GGT y la fosfatasa alcalina y, más tardíamente, la bilirrubina. Las transaminasas se pueden elevar en menor medida y más tardíamente. Las alteraciones bioquímicas tienen una baja correlación con las alteraciones histopatológicas hepáticas. Si no se modifican los factores reversibles que causan las lesiones hepáticas, estas pueden progresar a cambios cirróticos, principalmente en pacientes con NP de larga duración. La asociación con cierto grado de aporte enteral de nutrientes es beneficiosa para la utilización correcta de los sustratos y para evitar la producción de barro biliar o colelitiasis por la falta de estímulo contráctil de la vesícula. Los factores predisponentes de hepatopatía asociada a NP son, fundamentalmente, la sepsis y el intestino corto (especialmente en ausencia de íleon y de colon), la ausencia de ingesta oral, el sobreaporte nutricional, la sepsis relacionada con el catéter y el sobrecrecimiento bacteriano. Conviene utilizar la vía digestiva siempre que sea posible, aun en mínima cantidad, evitar la infección relacionada con el catéter, el sobreaporte calórico (no más de 25-35 kcal/kg de peso y día) y el aporte lipídico excesivo (no más de 1 g/kg de peso y día). Se recomienda utilizar, si es posible, mezclas de triglicéridos de cadena media y larga y de aceites de distinta procedencia, vigilar y tratar la presencia de sobrecrecimiento bacteriano, descartar patología biliar y, por último, en pacientes con NP de larga evolución, intentar la administración de la NP de forma cíclica. Datos preliminares sugieren que la adición de taurina y colina puede prevenir o atenuar el daño hepático de la NP.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- *Enfermedad metabólica ósea*. Es multifactorial y se presenta en la NPT de larga duración, especialmente en ausencia de aportes digestivos. Su manejo requiere efectuar el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo secundario, la hipomagnesemia y la hipovitaminosis D, así como vigilar las concentraciones de fósforo.

NUTRICIÓN ENTERAL

Concepto

La nutrición enteral (NE) es la técnica de soporte nutricional mediante la cual se administra una fórmula enteral (mezcla definida de nutrientes) por vía digestiva. El acceso al aparato digestivo puede hacerse por vía oral, cuando el paciente toma la fórmula enteral por boca, a través de sondas nasodigestivas (nasogástricas o nasoenterales) o mediante sondas o catéteres colocados directamente en ostomías realizadas en estómago o yeyuno. Actualmente, la NE es la técnica de elección del soporte nutricional artificial. Es complementaria en muchos casos de la NP y, por tanto, no son técnicas excluyentes. No obstante, las ventajas de la NE hacen que siempre que se pueda utilizar sea la primera alternativa terapéutica en soporte nutricional, ya que es más fisiológica (el intestino es la mejor vena del organismo), mantiene mejor la función e integridad de la mucosa intestinal y su función de barrera y disminuye la posibilidad de traslocación bacteriana y, en general, de sus complicaciones infecciosas o hidroelectrolíticas, que son menos frecuentes y graves.

Indicaciones

La NE está indicada de forma genérica para todo paciente que, en ausencia de enfermedad intestinal y con un acceso digestivo posible y seguro, no «quiera», no «pueda» o no «deba» comer alimentos naturales. Dicho de otra forma, el soporte nutricional será enteral siempre que se mantenga un mínimo de tracto gastrointestinal funcional y se dé alguna de las siguientes condiciones: 1) limitaciones para la ingesta, deglución, tránsito, digestión, absorción y/o metabolismo de los alimentos en su forma natural (anorexia, síndromes de malabsorción, enfermedad ORL, nefropatías o hepatopatías), y 2) requerimientos especiales de energía y/o nutrientes que no puedan cubrirse con la alimentación natural (síndromes hipermetabólicos, alergias alimentarias graves, insuficiencia renal o hepática graves).

Las indicaciones precisas y el manejo de la NE pueden ser muy diferentes según la enfermedad de base o intercurrente si la hubiere, y la situación que motiva la indicación de NE. Esta especificidad afecta tanto a la indicación de NE como a la vía de acceso, el tipo de fórmula y los controles de seguimiento para instaurar. Esto es especialmente importante en el enfermo crítico, quirúrgico y en el paciente pediátrico. Por ello, la mayoría de las guías clínicas y recomendaciones sobre NE están clasificadas por enfermedades. En algún tipo de paciente deben tenerse en cuenta consideraciones éticas antes de sentar la indicación.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones para el uso de la NE exclusiva o complementaria son pocas. La *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* las define como situaciones en las cuales el tracto gastrointestinal no es funcionante: peritonitis, obstrucción intestinal, vómitos incoercibles, íleo paralítico, diarrea grave con dificultades para el control metabólico o isquemia mesentérica. Además, se pueden considerar como contraindicaciones potenciales, según las circunstancias clínicas concurrentes, la diarrea leve-moderada, los vómitos de mediana intensidad, la pancreatitis, las fístulas enterocutáneas, las fases precoces del intestino corto o las alteraciones importantes de la motilidad intestinal.

Clasificación de las fórmulas

Una fórmula enteral es una mezcla definida de macro y micronutrientes nutricionalmente equilibrada y completa, que puede ser utilizada como única fuente nutricional y puede administrarse por vía oral o enteral. Hay que diferenciarla de los suplementos nutricionales que son mezclas de macro y micronutrientes no necesariamente equilibrados, que se utilizan para fortificar («suplementar») una dieta oral y/o enteral. Con la clasificación de las fórmulas enterales se pretende agrupar aquellas que comparten una composición y características similares y que, por lo tanto, tienen similares indicaciones clínicas. Existen múltiples clasificaciones: la más usada en España y probablemente más útil desde un punto de vista clínico, se basa en la fuente de las proteínas; se obtienen así tres grupos terapéuticos principales y varios subgrupos que se muestran en la tabla 13-13.

Fórmulas poliméricas

Están compuestas por proteína entera o péptidos grandes, habitualmente caseína, proteínas de soja, seroproteínas y lactoalbúmina. Los hidratos de carbono se encuentran en forma de polisacáridos, sobre todo dextrinomaltosa. La fuente de grasa está constituida por triglicéridos de cadena media (MCT) poliinsaturados provenientes de aceites vegetales, fundamentalmente girasol, cánola, soja y cártamo. Algunos productos están enriquecidos con ácido oleico y otros aportan mezclas con triglicéridos de cadena media (MCT) obtenidos a partir del aceite de coco y palma. Pueden utilizarse en prácticamente cualquier situación, siempre que exista un mínimo de funcionalidad del aparato digestivo. Por ello, sus indicaciones son amplísimas: prácticamente cualquier paciente en el que se inicia NE debe manejarse con fórmulas poliméricas, al menos inicialmente. Las fórmulas poliméricas pueden subclasificarse en función del aporte proteico, la densidad energética y la presencia o no de fibra (v. tabla 13-13), para optimizar las indicaciones en distintos grupos de pacientes. La osmolalidad de este grupo es generalmente baja, entre 200 y 400 mOsm/kg (200 y 400 mmol/kg), por lo que su tolerancia suele ser buena.

Fórmulas oligomonoméricas

Son aquellas en las que las proteínas están hidrolizadas en péptidos pequeños o en aminoácidos libres. Los hidratos de carbono suelen aportarse en forma de oligosacáridos de glucosa y disacáridos como fructosa y maltosa. Los lípidos suponen un 20%-25% del valor calórico total. Se aportan como mezcla en distintas proporciones de LCT y MCT. La osmolalidad de este grupo de fórmulas se encuentra por encima de 500 mOsm/kg (500 mmol/kg), lo que dificulta su tolerancia. En la actualidad sus indicaciones son muy limitadas. Deben utilizarse sólo en situaciones en las que la capacidad de absorción y digestión está francamente limitada: primeras fases de intestino corto, pancreatitis aguda o cuando las fórmulas poliméricas no se toleran adecuadamente.

Tabla 13-13 Clasificación de las fórmulas enterales

POLIMÉRICAS	OLIGOMÉRICAS	ESPECIALES
Normoproteicas: aporte proteico < 18% del VCT (relación kcal no proteicas/g de N:120-150) Isocalóricas: *p calórica* ≤ 1 kcal/mL Concentradas: *p calórica* = 1,5-1,6 kcal/mL Con fibra: 10-20 g/100 kcal; distintas fuentes Hiperproteicas > 18% del VCT (relación kcal no proteicas/g de N: 75-120) Isocalóricas: *r calórica* ≤ 1 kcal/mL Concentradas: *r calórica* = 1,5-1,6 kcal/mL Con fibra: 10-20 g/100 kcal; distintas fuentes	Peptídicas: péptidos de 2 a 6 aa Normoproteicas < 18% VCT Hiperproteicas > 18% del VCT Monoméricas: aa libres	Hepatopatía crónica Insuficiencia renal Insuficiencia respiratoria Diabetes y/o hiperglucemia de estrés Para paciente «crítico»: inmunonutrición Caquexia tumoral Otras

Fórmulas especiales

Existe un grupo de fórmulas cuya composición (cualitativa o cuantitativa) se aparta de las anteriores, para adaptarse a las necesidades de determinadas situaciones patológicas específicas y/o incorpora nutrientes con propiedades terapéuticas. En este sentido, se acercan al concepto «farmaconutrición». Se agrupan en 6 categorías:

Fórmulas específicas para insuficiencia renal crónica (prediálisis o en diálisis)

La insuficiencia renal aguda se considera una situación de estrés y los requerimientos nutricionales deben ajustarse a la enfermedad que ha inducido el fracaso renal, pero no deben tratarse con estos productos. Las fórmulas dirigidas a pacientes en prediálisis tienen restricción proteica importante (6%-11% del valor calórico total) y aporte de Na, K y P muy limitado. Suelen ser ricas en hidratos de carbono. Las específicas para pacientes en diálisis tienen mayor aporte proteico (entre el 16%-18% de las calorías), son generalmente concentradas (2 kcal/mL) y con aporte de Na K y P restringido.

Fórmulas específicas para hepatopatía

Diseñadas para tratar a pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática. Contienen aminoácidos de cadena ramificada (aproximadamente, 30%-40%) que se añaden como aminoácidos libres. La grasa se aporta como mezcla de triglicéridos de cadena larga y media en distintas proporciones (entre un 35% a un 70%) y suelen ser concentradas. Restringen la cantidad de sodio.

Fórmulas específicas para diabetes e hiperglucemia

Existen dos tipos de fórmulas: a) fórmulas poliméricas normoproteicas con reparto estándar de nutrientes, que se diferencian de las fórmulas poliméricas en que la fuente de hidratos de carbono tiene un menor índice glucémico y todas las cuales aportan mezclas de fibra de distintas fuentes y en cantidades variables entre 5 y 30 g/1000 kcal, indicadas sobre todo cuando es importante disminuir la glucemia posprandial, y b) fórmulas ricas en grasa que aportan más del 40% del total de calorías como grasa, fundamentalmente de ácidos grasos monoinsaturados. Todas contienen fibra, entre 12,5 y 22 g/1000 kcal. Se ha postulado su utilidad en la hiperglucemia de estrés, pero todavía no existen recomendaciones firmes sobre su utilización

Fórmulas específicas para pacientes críticos

Están diseñadas para adecuarse a las diferentes recomendaciones y necesidades del paciente sometido a estrés médico-quirúrgico grave. Contienen cantidades variables de «inmunonutrientes»: glutamina, arginina, nucleótidos, ácidos ω-3. Son hiperproteicas (entre el 20%-24% de las calorías) y contienen fibra. La grasa se aporta como mezcla de triglicéridos de cadena larga y media en distintas proporciones (desde el 18% al 70% de la grasa total) y en algunas se añade aceite de pescado como fuente de ácidos grasos ω-3.

Fórmulas específicas para pacientes con caquexia tumoral

Son fórmulas poliméricas hiperproteicas cuya característica definitoria es el aporte de ácido eicosapentaenoico. La cantidad diaria recomendada de cada preparado asegura el aporte de 2 g de dicho ácido, por su efecto orexígeno y antitinflamatorio. Además de fórmulas completas, se dispone de gran cantidad de suplementos para estos procesos.

Otras fórmulas específicas

Como, por ejemplo, productos diseñados para la insuficiencia respiratoria (bronquitis crónica y distrés respiratorio, muy baja en hidratos de carbono), con gran cantidad de suplementos, u otras dietas completas para diversas situaciones, como úlceras de decúbito y lesiones del sistema nervioso.

Criterio de selección

El proceso de selección de una fórmula enteral comienza con la evaluación de la capacidad de digestión y absorción del paciente. Los péptidos e incluso la proteína entera son bien tolerados en la mayoría de los procesos, por lo que en casi todas las ocasiones deben elegirse fórmulas poliméricas. Actualmente se considera que las indicaciones de las fórmulas oligomonoméricas han quedado relegadas a tres: fases iniciales del intestino corto, intolerancia a la fórmula polimérica (p. ej., por diarrea) y pancreatitis aguda.

La siguiente cuestión consiste en determinar si existe alguna situación especial que obligue a utilizar fórmulas de NE específicas. El número de fórmulas específicas ha aumentado exponencialmente en los últimos años a pesar de que, en muchos casos, no existen evidencias que apoyen su utilización. Las Sociedades Europea (ESPEN) y Americana (ASPEN) de Nutrición, en sus *Guías de práctica clínica (ASPEN 2002, ASPEN 2009)* sobre el uso de las fórmulas específicas, recomiendan que en la mayoría de las ocasiones se elijan fórmulas estándar; las fórmulas específicas pueden ser útiles para situaciones concretas dentro de la patología para la que han sido diseñadas. En el proceso de selección se tendrá en cuenta asimismo el volumen tolerado por el paciente (fórmula isocalórica o concentrada), la conveniencia de la fibra dietética y el tipo de la misma, los requerimientos proteicos (normo o hiperproteica) y la funcionalidad del proceso de digestión de las grasas (conveniencia de aportar o no triglicéridos de cadena media). Todos estos criterios se resumen en el algoritmo de la figura 13-6. Por último, en el uso oral de la NE tienen mucha importancia las características organolépticas y la forma de presentación.

Vías de acceso al tubo digestivo

La NE puede administrarse por vía oral o a través de sondas. La administración *oral* precisa la colaboración del paciente y el uso de productos saborizados. El acceso *no oral* (no fisiológico) al tubo digestivo puede realizarse mediante diferentes técnicas.

Técnicas no invasivas: sondaje nasodigestivo

Consiste en la colocación de una sonda nasoentérica a estómago (nasogástrica, SNG) o pospilóricas: sondas nasoduodenales (SND) o nasoyeyunales (SNY). La localización del extremo distal determina la longitud, que será para una SNG de 75-100 cm y para una SND o SNY 105-145 cm. El calibre se mide en *french* (Fr), que equivale a 0,33 mm. Los calibres más utilizados para niños varían entre 5 y 8 Fr y para adultos entre 10 y 12 Fr. El material más recomendable es el poliuretano, flexible y resistente, con duración en torno a 45 días y con un calibre interno mayor que las sondas de polivinilo y polietileno (v. fig. 13-5). La SNG es el acceso enteral más sencillo y, por tanto, el más utilizado. Su colocación es fácil, «a ciegas», sobre todo si se cuenta con la colaboración del paciente, aunque existen métodos que utilizan el control fluoroscópico o la ecografía. Se recomienda realizar una radiografía toracoabdominal para comprobar la localización del extremo distal. Actualmente todas las sondas de NE son radiopacas.

Otros métodos de comprobación son menos fiables y pueden conducir a error. La colocación de sondas pospilóricas (SND y SNY) está indicada cuando existen problemas orgánicos o funcionales de vaciamiento gástrico, alto riesgo de broncoaspiración o necesidad de reposo pancreático. Existen sondas de doble luz que permiten aspirar el contenido gástrico y nutrir simultáneamente a través de una sonda que se sitúa en el duodeno. El paso transpilórico puede conseguirse de forma espontánea o con maniobras posturales (decúbito lateral derecho), que pueden estimularse con fármacos procinéticos o eritromicina, si bien lo habitual y más seguro es colocarlas por endoscopia o con ayuda radiológica mediante fluoroscopia o ecografía.

Técnicas mínimamente invasivas: gastrostomías y yeyunostomías

La gastrostomía consiste en la implantación de una sonda de acceso directo al estómago. Está indicada (por el mayor confort del paciente y sus cuidadores) cuando se estima la necesidad de la sonda por un tiempo prolongado o indefinido o cuando el sondaje por vía nasoenteral es imposible. Se pueden considerar *contraindicaciones* absolutas o relativas de las gastrostomías, una supervivencia estimada corta, la presencia de ascitis, problemas de coagulación, cirugía abdominal previa y problemas agudos infecciosos intercurrentes e incluso la obesidad abdominal importante. Si se tienen en cuenta las complicaciones, poco frecuentes pero graves, procede plantear algunas consideraciones éticas antes de su implantación en algunos tipos de pacientes.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

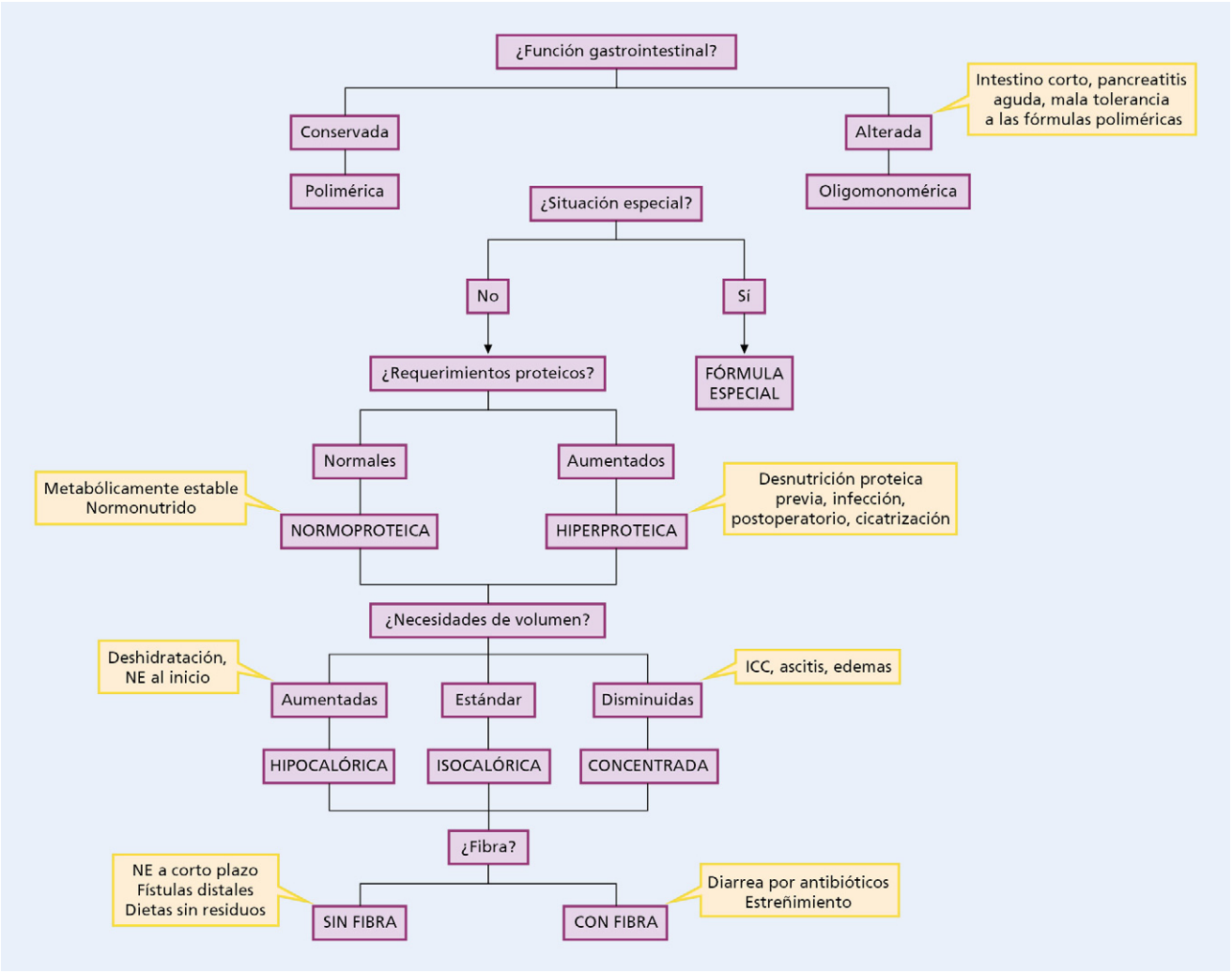


Figura 13-6 Algoritmo de selección de fórmulas en nutrición enteral.

Para la implantación de una gastrostomía existen dos técnicas. En la *técnica endoscópica (PEG)* se inserta a través del estoma una sonda de calibre grande (20 Fr). La sonda inicial debe cambiarse en el plazo de 6 meses por sondas llamadas de sustitución. Al igual que las de primera puesta suelen ser de silicona pero también de poliuretano. Se diferencian de las iniciales en el extremo distal y pueden ser sondas de balón, con un balón hinchable distal y una longitud variable entre 15 y 20 cm, o sondas de botón, con un extremo distal que acaba en forma de «seta». Existen *kits* de sustitución con sondas de diferente calibre (que se adaptan al diámetro del estoma) para el recambio. Por su parte, en la técnica *radiológica*, la sonda de gastrostomía se coloca mediante punción directa bajo control fluoroscópico. Presenta alguna ventaja frente a la PEG: al no requerir endoscopia se puede realizar en casos de estenosis esofágica y, al no atravesar la cavidad orofaríngea, el riesgo de infecciones del estoma es menor.

La yeyunostomía consiste en el acceso al yeyuno mediante sondas colocadas directamente en esta porción del intestino delgado o a través de gastrostomías (gastroyeyunostomías). Están indicadas si existen problemas anatómicos o funcionales del estómago que impidan la colocación de una gastrostomía o si el paciente presenta un elevado riesgo de broncoaspiración. El acceso puede conseguirse mediante técnicas mínimamente invasivas (endoscópicas o radiológicas) o invasivas (quirúrgicas), que han quedado relegadas a casos en que sea imposible realizar cualquiera de las dos técnicas mínimamente invasivas.

Prescripción y administración de la nutrición enteral

La NE puede administrarse de forma intermitente, en tomas de hasta 200-500 mL, o de forma continua, bien por gravedad o mediante una bomba de infusión continua. La administración continua (tanto por gravedad como con bomba) exige que periódicamente se lave el sistema y la sonda para evitar sedimentación y/u obstrucción. El modo de administración depende de varios factores: el lugar de infusión, los días previos de ayuno, las características del paciente y su estado nutricional, el tipo de fórmula seleccionado y el riesgo de broncoaspiración. La perfusión en yeyuno exige la administración continua con bomba. El inicio de la NE debe ser progresivo, y la cantidad de cada toma o el ritmo de infusión de la bomba se aumentarán con mayor o menor lentitud según la tolerancia. En general, se estima que en 48-72 h el paciente puede recibir el 100% de sus requerimientos. Antes de comenzar la infusión se debe comprobar la correcta colocación de la sonda y durante la administración es recomendable que el paciente esté semisentado o con la cabecera de la cama elevada (30-45°).

Controles de seguimiento

Se muestran en la tabla 13-12. Sin embargo, el aporte enteral tiene unas connotaciones especiales, ya que la tolerancia gastrointestinal, el estreñimiento o la diarrea, las náuseas y los vómitos pueden condicionar la pauta que ha de seguirse. Las posibilidades de yatrogenia metabólica son, en general, menores y las complicaciones también, pero aunque todo el proceso de la nutrición enteral parece menos complejo y en cierta manera lo es, pueden producirse complicaciones o situaciones de mala práctica que afecten gravemente a la salud y la seguridad del paciente. Además de la vigilancia activa en los pasos generales de prescripción, preparación, administración y seguimiento tienen gran importancia la valoración de la tolerancia digestiva y, sobre todo,

los *cuidados de enfermería,* que son cruciales en la prevención de las complicaciones. Estos cuidados y controles diarios se deben realizar por el personal especializado a cargo del paciente, según los criterios establecidos por la Unidad de Nutrición. El seguimiento y control del paciente crítico o pediátrico debe ser mucho más estrecho.

Complicaciones

La NE como soporte nutricional es un procedimiento relativamente seguro cuyas complicaciones generalmente se pueden evitar y, en caso de que aparezcan, tratar adecuadamente. La aparición de alguna de ellas interfiere con la técnica nutricional, pero no supone graves riesgos para el paciente ni la suspensión definitiva de la dieta. Un adecuado manejo de dichas complicaciones permite el mantenimiento de la NE en la mayoría de los casos. Seguidamente se estudian los diversos tipos de complicaciones.

Complicaciones gastrointestinales

Son las más frecuentes. El tipo de vía de acceso y el nivel de gravedad de los pacientes son los principales determinantes globales del desarrollo de estas complicaciones.

- *Diarrea*. Es la complicación que se da con mayor frecuencia en la NE. Aunque no existe una definición aceptada de diarrea, se puede describir como una situación clínica en la que existe un aumento en el número de deposiciones (superior a 5) y una disminución de su consistencia. Sin embargo, no existe un acuerdo para definir «la diarrea asociada a la nutrición enteral». En la práctica clínica se utilizan más de 10 definiciones, por lo cual la incidencia que se señala es muy amplia (entre el 2,3% y el 68%). La diarrea asociada a la NE es típicamente osmótica, y ocasionalmente es tan grave que se debe suspender la NE. Las causas más frecuentes de diarrea asociada a la NE son: medicaciones concomitantes, alteración de la flora bacteriana, composición de la fórmula (incluida la osmolalidad) (v. tabla 13-13), contaminación bacteriana de la dieta, modo de administración, velocidad de infusión y temperatura de la dieta o existencia de una hipoalbuminemia. En enfermos graves tratados con antibióticos y/o citostáticos debe descartarse la colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile,* potencialmente grave y que debe tratarse vigorosamente. Las implicaciones clínicas de la diarrea asociada a NE son importantes, pues esta limita la eficacia del proceso de alimentación, añade complicaciones potenciales, como la infección de las escaras de decúbito y alteraciones en el balance de fluidos y electrólitos, causa malestar en los pacientes y en la enfermería e incrementa el coste. El tratamiento protocolizado de actuación se incluye en la tabla 13-14.
- *Estreñimiento.* Es poco frecuente, excepto en los pacientes crónicamente encamados, especialmente si son ancianos, por la inmovilización, el aporte escaso de agua, el tratamiento con fármacos que provocan hipomotilidad intestinal y la ausencia o escasez de fibra en la dieta. Para corregir el estreñimiento se incrementa aparte del agua, la fibra de la fórmula y se pueden utilizar laxantes no irritantes.

Tabla 13-14 Tratamiento protocolizado de la diarrea (ASPEN 2002)

Una vez revisados todos los aspectos relacionados con la NE, si la diarrea persiste:
Revisar el tratamiento antibiótico y suspenderlo si es posible
Revisar otros tratamientos como anti-H_2, procinéticos, y suspenderlos si es posible
Suspender los laxantes y sustancias osmóticamente activas
Enlentecer la velocidad de administración o pasar de pulso a débito continuo y añadir fibra soluble a la fórmula
Estudio microbiológico de las heces: coprocultivo y determinar toxina *Clostridium difficile*
Evaluar estado general del paciente, descartar enfermedad gastrointestinal concomitante, realizar radiografía simple de abdomen
En caso negativo, iniciar loperamida, difenoxilato o codeína

ASPEN: Asociación Americana de Nutrición Parenteral y Enteral.

- *Distensión abdominal*. Indica en la mayoría de los casos que la oferta de nutrientes al sistema digestivo supera la capacidad intestinal para la absorción y el manejo de los mismos. Puede ser debido a patología digestiva local, a un aumento en la gravedad del paciente o a isquemia mesentérica leve-moderada. El protocolo de tratamiento de la distensión abdominal es similar al de la diarrea.

Complicaciones mecánicas

En la mayoría de los casos, las complicaciones mecánicas están relacionadas con el material y el calibre de la sonda, y dependen del tipo de vía de acceso, el tiempo de permanencia de la sonda y la experiencia en el manejo de la NE (tanto en la inserción como en los cuidados periódicos). Las principales complicaciones mecánicas que pueden surgir durante la administración de NE son:

- *Lesiones por decúbito*. Se pueden producir en la zona de inserción de la sonda de alimentación (nasal, gastrostomía o enterostomía) y a lo largo del trayecto de dicha sonda (faringe, esófago, estómago e intestino delgado). Estas lesiones se originan por la presión ejercida por la sonda sobre la piel y sobre la mucosa. Para prevenir la lesión por decúbito es aconsejable utilizar un material y calibre adecuados de la sonda, y movilizarla frecuentemente para evitar irritaciones y erosiones (nariz). En cualquiera de sus localizaciones, estas lesiones por decúbito pueden originar necrosis, úlceras, abscesos y perforaciones que conducen a la formación de fístulas. Especialmente peligrosa es la coexistencia durante largo tiempo de una sonda nasoenteral y un balón endotraqueal, ya que las mucosas esofágica y traqueal son doblemente presionadas; puede formarse una fístula esofagotraqueal. Las infecciones locales y los abscesos son frecuentes en pacientes con fracturas del macizo facial que se alimentan a través de una sonda nasoenteral, especialmente si precisan ventilación mecánica.
- *Obstrucción de la sonda.* La mayoría de las veces, la sonda se obstruye debido a la sedimentación de la fórmula y a la administración de medicación no soluble, que puede precipitar con las fórmulas enterales y causar obstrucción. Es más frecuente en pacientes con NE en infusión continua y/o intermitente lenta, o que reciben una fórmula concentrada, o a los que se administra mucha medicación a través de la sonda, no suficientemente diluida o separada en el tiempo de la administración de la fórmula, o en pacientes a quienes se realiza aspirado gástrico a través de la sonda, ya que se aspira parte de la fórmula ya coagulada en el estómago. Excepcionalmente, puede deberse al enrollamiento de la sonda sobre sí misma. La mayor parte de las obstrucciones de las sondas se resuelven con la administración de 30 mL de agua templada en bolo con una ligera presión, y posterior succión. También se puede utilizar bebida de cola.
- *Desplazamiento de la sonda y otras complicaciones locales.* Se produce con mayor frecuencia en pacientes agitados o con disminución del nivel de conciencia, alteraciones neurológicas, tos o vómitos, o que manipulan la sonda. Requiere retirada y cambio de la sonda.
- *Conexión incorrecta.* La mala conexión de la bolsa de la NE a una vía i.v. es sin duda la complicación «mecánica» de consecuencias metabólicas e infecciosas de mayor gravedad. Es una complicación potencialmente mortal y, por desgracia, no suficientemente diagnosticada, especialmente en neonatos y prematuros. Para evitarla se ha aprobado una normativa sobre conexiones que ha sido aplicada en 2009 en España.

Broncoaspiración

Es una complicación potencialmente muy grave. En la mayoría de los pacientes, una broncoaspiración importante provoca neumonía y/o hipoxia. En el paciente crítico, este material puede incluir secreciones nasofaríngeas, bacterias, líquidos, alimentos o contenido gástrico. Son factores de riesgo de aspiración la sedación, la posición supina, la existencia de sonda nasogástrica y su diámetro, la ventilación mecánica, los vómitos o regurgitación, la administración de nutrición enteral en bolos, la presencia de una enfermedad grave, la edad avanzada, el mal estado de la boca y dientes y un personal sanitario no entrenado. El tratamiento protocolizado de la broncoaspiración pasa por la suspensión transitoria de la dieta, la administración de agentes

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13-15 Recomendaciones de la ASPEN para la prevención de la broncoaspiración y valoración del residuo gástrico

Mantener en posición de 30-45° elevada la cabecera de la cama durante la administración de NE (A)
Cuando sea posible, utilizar los primeros días una sonda Levine de gran calibre *(large-bore sump tube)* de administración de nutrición enteral y evaluar el residuo gástrico con una jeringa de 60 mL
Evaluar el RG cada 4 h si la sonda es nasogástrica los primeros dos días y continuar siempre con esa frecuencia si el paciente es crítico (B). Si no es así, y se ha reemplazado ya la sonda por una de pequeño calibre, se puede evaluar cada 8 h (C)
Si el RG continúa siendo > de 250 mL en la segunda evaluación, considerar la utilización de un agente procinético (A)
Si el residuo es > 500 mL, suspender la nutrición enteral y reevaluar al paciente desde el punto de vista general (gravedad, sedación), gastrointestinal y metabólico. Si se reinicia la nutrición enteral valorar el uso de agentes procinéticos (B)
Considerar la posibilidad de colocar una sonda pospilórica si el RG es > 500 mL (B)

ASPEN: Asociación Americana de Nutrición Parenteral y Enteral; RG: residuo gástrico.

procinéticos y la colocación de una vía de acceso transpilórica en caso de persistencia. En este caso es necesario mantener al mismo tiempo una sonda gástrica para proceder a la evacuación de su contenido, para evitar el riesgo de broncoaspiración (tabla 13-15).

Valoración del residuo gástrico

El aumento del residuo gástrico es la complicación que se da con más frecuencia en los pacientes críticos que reciben NE por vía nasogástrica. La valoración del residuo gástrico es fundamental dentro del seguimiento del paciente con NE para evitar la broncoaspiración. Debe realizarse cada 6-8 h durante los 2-3 primeros días de NE y cada 24 h posteriormente.

Complicaciones de las ostomías

La potencial complicación de mayor morbimortalidad es la filtración del contenido gástrico o alimentario a la cavidad peritoneal o al tejido subcutáneo, lo que obliga a la suspensión inmediata de la nutrición, el empleo de antibióticos y la retirada de la sonda. El reflujo a través del estoma indica disfunción del tubo, en cuyo caso habrá que reemplazar la sonda por otra de mayor calibre. La *infección* del estoma o periostoma, se tratará con desbridamiento, tratamiento antibiótico y, en general, reemplazo por una sonda que ajuste para evitar la salida de contenido del estómago. Se deberá tomar medidas para disminuir el débito (procinéticos y anti-H_2) y tener al paciente en observación.

Complicaciones metabólicas

Las complicaciones metabólicas más frecuentes son hiperglucemia, desequilibrios hidroelectrolíticos o síndrome de realimentación, que se pueden prevenir y manejar correctamente con un protocolo y un control adecuado del paciente. La *hiperglucemia* está relacionada de forma excepcional con la NE, pero puede ser la primera manifestación de una diabetes mellitus desconocida o una descompensación de una diabetes conocida. La prevención de esta complicación se basa en la monitorización de la glucemia en pacientes de riesgo, la prevención de la deshidratación y la selección de una dieta enteral adecuada. La *hipernatremia* es una complicación que puede ocurrir por déficit de agua y no por una administración excesiva de Na. El aporte de Na de la mayoría de las dietas comerciales oscila entre 22-35 mEq (22-35 mmol), y este desequilibrio se previene con un correcto aporte de agua y electrolitos. Las necesidades de agua libre de un adulto con función renal normal son de 30-35 mL/kg de peso y día y las dietas enterales contienen un 86% de agua si su densidad es 1 kcal/mL, y el 77% y el 70% si su densidad es 1,5 o 2 kcal/mL respectivamente. El *síndrome de realimentación* es menos frecuente que en NP. Su diagnóstico, prevención y tratamiento es similar al que se ha descrito. En pacientes muy desnutridos se deberá iniciar la alimentación enteral mediante el aporte del 25%-50% de las necesidades de energía (sin superar 20 kcal/kg de peso y día ni 1 g proteínas/kg de peso y día), pero deberá aportarse el 100% de los micronutrientes (v. tabla 13-11), especialmente tiamina, fósforo, potasio, magnesio y cinc.

NUTRICIÓN ARTIFICIAL DOMICILIARIA

La *nutrición parenteral domiciliaria* se ha extendido de forma importante debido a su bajo número de complicaciones y su coste aceptable. No existen estudios controlados ni ensayos clínicos para conocer sus resultados y la frecuencia de complicaciones. No obstante, a partir de la experiencia se han elaborado unas *Guías de práctica clínica*. En la población pediátrica la demanda de nutrición domiciliaria se ha incrementado en los últimos 20 años de forma muy notable; el intestino corto es la indicación más frecuente.

La *nutrición enteral domiciliaria* (NED) está indicada cuando la enfermedad de base está en fase estable, existe tolerancia demostrada al tratamiento enteral y estabilidad en el aporte, y capacidad para el manejo en el domicilio. Las mayoría de los pacientes en programa de NED tienen limitaciones, por lo que es necesario realizar un entrenamiento antes del alta hospitalaria a los familiares, cuidadores y/o al propio enfermo relativo a la preparación, conservación, administración, cuidados y resolución de complicaciones menores, reconocimiento de las potenciales complicaciones graves, conocimiento de la logística de suministro de la fórmula, material fungible y apoyo sanitario. La NED tiene menos complicaciones que cuando se administra en el hospital, porque el paciente está más estable.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Amaral TF, Matos LC, Teixeira MA, Tavares MM, Alvares L, Antunes A. Under nutrition and associated factors among hospitalized patients. Clin Nutr 2010; 29: 580-585.

American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients, 2009. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009; 33: 255-259.

Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults. N Engl J Med 2011; 365: 506-517.

Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF et al. International Consensus Guideline Committee. Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical pratice setting from the International Consensus Guideline Committee. Clin Nutr 2010; 29: 151-153.

Mueller C, Compher C, Ellen DM. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults. J Parenter Enteral Nutr 2011; 35: 16-24.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Alberio S, Mineri R, Tiranti V, Zeviani M. Depletion of mtDNA: Syndromes and genes. Mitochondrion 2007; 7: 6-12.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care for patients with Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003; 26(Suppl 1): 33-50.

American Diabetes Association. Workgroup on hipoglycemia. Diabetes Care 2005; 28: S1-S36.

Arija V, Cucó G. Necesidades y recomendaciones nutricionales. En: Salas-Salvadó J, Bonnada A, Trallero R, Saló ME, edits. Nutrición y Dietética clínica. 1.ª ed. Barcelona: Doyma, 2000; 3-16.

ASPEN Board of Directors. ASPEN ethics position paper. Nutr Clin Pract 2010; 25: 672-679.

Ballantyne AJ, Lowenstein A. The pathology of diabetic retinopathy. Trans Ophthal Soc UK 1943; 62: 95.

Botella-Carretero JI, Carrero C, Arrieta F, Balsa J, Zamarrón I, Vázquez C. Role of peripherally inserted central catheters (PICC) in home and in-hospital parenteral nutrition. Nutr Ther Metabol 2009; 27: 55-61.

Bozzetti F, Forbes A. The ESPEN clinical practice Guidelines on Parenteral Nutrition: present status and perspectives for future research. Clin Nutr 2009; 28: 359-364.

Braegger C, Decsi T, Dias JA, Hartman C, Kolacek S, Koletzko B et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51: 110-122.

Caballero B. A nutrition paradox: underweight and obesity in developing countries. N Engl J Med 2005; 352: 1514-1516.

Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. Circulation 2004; 109 (Suppl 1): 2-7.

Carmena R, Ordovás JM. Nutrigenómica y enfermedades cardiovasculares. En: Ordovás JM, Carmena R. Nutrigenética y Nutrigenómica. Monografías Humanitas nº 9. Barcelona: Fundación Medicina y Humanidades Médicas, 2006; 153-168.

Carmena R, Roy M, Roederer G, Minnich A, Davignon J. Coexisting dysbetalipoproteinemia and familial hypercholesterolemia. Clinical and laboratory observations. Atherosclerosis 2000; 148: 113-124.

Chen Y-T. Glycogen Storage Diseases. En: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, Vogelstein B, edits.The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8.ª ed. New York: McGraw-Hill, 2000; 1521-1551.

Chumlea WC, Cesarit M, Evans WJ, Ferrucci L, Fielding RA, Pahor M et al. Task Force Members. International working group on sarcopenia. J Nutr Health Aging 2011; 15: 450-455.

Durrington PN. Hyperlipidaemia: diagnosis and management. 3.ª ed. London: Hodder Arnold, 2007.

EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Design implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. Diabetes Care 1999; 22: 99-111.

Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy.;1; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000; 355: 253-259.

Elia M, Russell CA, Stratton RJ. Malnutrition in the UK: policies to address the problem. Proc Nutr Soc 2010; 69: 470-476.

Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH eds. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and Treatment. 4.ª ed. Berlín: Springer-Verlag, 2006.

Futerman AH, Van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. Nat Rev Mol Cell Biol 2004; 5: 554-565.

Garasimidis K, McLeod I, McLean A, Buchanan E, McGrogan P, Swinbank I et al. Performance of the novel Paediatric Yorkhill Malnutrition Score (PYMS) in hospital practice. Clin Nutr 2011; 30: 430-435.

Jansà, M. La educación sanitaria como estrategia de prevención primaria de la diabetes mellitus tipo 2. En: Bernat Soria, edit. Abordaje integral de la diabetes. Sociedad Española de diabetes, 2006.

Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF et al. International Consensus Guideline Committee. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2010; 34: 156-159.

Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, Visser JE, Schretlen DJ, Verdu A et al. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. Brain 2010; 133: 671-689.

Jinnah HA, Friedmann T. Lesch-Nyhan disease and its variants. En: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, Vogelstein B, edits.The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8.ª ed. New York: McGraw-Hill, 2000; 2537-2570.

Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. Current Opin Lipidol 2011; 22: 247-253.

Kavanagh BP, McCowen KC. Clinical practice. Glycemic control in the ICU. N Engl J Med 2010; 363: 2540-2546.

Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. Educational and Clinical Practice Committee. European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr 2003; 22: 415-421.

Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr 2003; 22: 321-326.

Ljungqvist O, De Man F. Under nutrition –a major health problem in Europe. Nutr Hosp 2009; 24: 368-370.

Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. Clin Nutr 2006; 25: 180-186.

Meijers JM, Van Bokhorst-de van der Schueren MA, Schols JM, Soeters PB, Halfens RJ. Defining malnutrition: mission or mission impossible? Nutrition 2010; 26: 432-440.

Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M et al. Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Rev Clin Esp 2011; 211: 147-155.

National Alliance for Infusion Therapy and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Public Policy Committee and Board of Directors. Disease-related malnutrition and enteral nutrition therapy: a significant problem with a cost-effective solution. Nutr Clin Pract 2010; 25: 548-554.

Nordmann Y, Puy H. Human hereditary hepatic porphyrias. Clin Chim Acta 2002; 325: 17-37.

O'Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. Nature 2009; 462: 307-314.

Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, McFie J, Pertkiewicz M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). Clin Nutrition 2009; 28: 365-377.

Planas Vila M, Álvarez Hernández J, García de Lorenzo A, Celaya Pérez S, León Sanz M, García-Lorda P et al. The burden of hospital malnutrition in Spain: methods and development of the PREDyCES® study. Nutr Hosp 2010; 25: 1020-1024.

Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32: 1769-1818.

Riobó P, Kozarzewski M, Vilar O. Sondas en Nutrición Enteral: materiales, tipos, cuidados y complicaciones. En: Celaya S. edits. Vías de acceso en Nutrición Enteral. 2.ª ed. Barcelona: Multimédica, 2001; 219-230.

Remuzzi M, Schiepatti A, Ruggenenti M. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2002; 346: 1145-1151.

Salas-Salvadó J, Bonada A, Trallero R, Saló E. Nutrición y dietética clínica. Barcelona: Masson, 2001.

Schaefer EJ, Santos RD, Asztalos BF. Marked HDL deficiency and premature coronary heart disease. Current Opin Lipidol 2010; 21: 289-297.

Service FJ. Diagnostic approach hypoglycaemia in adults. UpToDay, version 19.3.0 2011.

Soeters PB, Schols AM. Advances in understanding and assessing malnutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12: 487-494.

Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr 2009; 28: 467-479.

Steinberg S, Dodt G, Raymond GV, Braverman N, Moser AB, Moser HW. Peroxisomal biogenesis disorders. Biochim Biophys Acta 2006; 1763: 1733-1748.

Stratton RJ, Elia M. Encouraging appropriate, evidence-based use of oral nutritional supplements. Proc Nutr Soc 2010; 69: 477-487.

Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. Br Med J 2000; 320: 1647-1651.

Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. Orphanet J Rare Dis 2007; 2: 48.

Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos KC. Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment. Am J Nephrol 2008; 28: 958-973.

Ukleja A, Freeman KL, Gilbert K, Kochevar M, Kraft MD, Russell MK et al. Task Force on Standards for Nutrition Support: Adult Hospitalized Patients, and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors. Standards for nutrition support: adult hospitalized patients. Nutr Clin Pract 2010; 25: 403-414.

Ulibarri JI, Burgos R, Lobo G, Martínez MA, Planas M, Pérez de la Cruz A et al. Grupo de Trabajo de Desnutrición de SENPE. Recomendaciones para la valoración del riesgo nutricional en pacientes hospitalizados. Nutr Hosp 2009; 24: 467-472.

Vázquez C, Rodríguez MJ. Principios generales de alimentación y nutrición. Valoración del estado nutricional. En: Jara A. ed. Endocrinología. 2.ª ed. Madrid: Panamericana, 2010; 949-960.

Vázquez C, Santos-Ruiz M. Vademécum de Nutrición artificial. 7.ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 2009.

Vázquez C. Malnutrición en Medicina Interna: la importancia de una gran desconocida. Rev Clin Esp 2010; 210: 454-456.

Villalobos Gámez JL, García-Almeida JM, Guzmán de Damas JM, Rioja Vázquez R, Osorio Fernández D, Rodríguez-García LM et al. INFORNUT process: validation of the filter phase-FILNUT –and comparison with other methods for the detection of early hospital hyponutrition. Nutr Hosp 2006; 21: 491-504.

Vinik A. Diabetic neuropathies. Med Clin North Am 2004; 88: 947-949.

World Health Organization global database on child growth and malnutrition. World Health Organization Website. URL disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_NUT_97.4.pdf.

Wolf G, Ritz E. Diabetic Nephropathy in type 2, diabetes prevention and patient management. J Am Soc Nephrology 2003; 14: 1396-1405.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

SECCIÓN II

ENDOCRINOLOGÍA

A. M.ª LUCAS MARTÍN

L. Audí Parera

L. Bassas Arnau

A. Carrascosa Lezcano

F. F. Casanueva

J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

S. Gaztambide Sáenz

A. Goday Arnó

J. M. Gómez Sáez

I. Halperin Rabinovich

F. Hawkins Carranza

L. Ibáñez Toda

T. Lucas Morante

G. Martínez Díaz-Guerra

E. Ortega Martínez de Victoria

A. Picó Alfonso

M. Puig Domingo

J. L. Reverter Calatayud

I. Salinas Vert

C. Villabona Artero

S. M. Webb Youdale

SUMARIO

SECCIÓN II

Endocrinología

14	Características generales del sistema endocrino	151
15	Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis	152
16	Enfermedades de la neurohipófisis	178
17	Epífisis o glándula pineal	181
18	Enfermedades de la glándula tiroides	183
19	Enfermedades de las glándulas paratiroides	215
20	Enfermedades de las glándulas suprarrenales	224
21	Enfermedades de las gónadas	244
22	Enfermedades de la mama	278
23	Síndrome carcinoide	282
24	Tumores endocrinos múltiples de base heredofamiliar	285
25	Síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria	288
26	Endocrinopatías paraneoplásicas	290

Características generales del sistema endocrino

F. F. Casanueva

CAPÍTULO 14

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

¿QUÉ ES UNA HORMONA?

Para que un huevo fecundado se transforme en un individuo adulto, para que este se desarrolle, se reproduzca, se adapte a los cambios del medio y sobreviva a los agresores externos, es preciso que su cuerpo cambie y se adapte. Esta adaptación de millones de células, ordenada y simultáneamente, la llevan a cabo las hormonas. Las hormonas son mensajeros químicos destinados a la comunicación intercelular sistemática y organizada. Además del sistema endocrino, el otro gran sistema de señalamiento es el nervioso. Este tiene como una de sus misiones lograr cambios muy rápidos (milisegundos, segundos) y focalizados; puede lograr que un músculo dado se contraiga en milisegundos, mientras que el resto quedan inmóviles. El sistema endocrino produce cambios lentos (minutos, meses) y generalizados; el exceso de glucocorticoides produce una miopatía en todos los músculos.

El término «endocrino» significa secreción interna, es decir, secreción de sustancias biológicamente activas hacia el interior del cuerpo. Históricamente, la Endocrinología surgió como el estudio de la secreción por glándulas de sustancias que, tras circular en el plasma, activan o inhiben otros tejidos a distancia; por esta razón, la Endocrinología clínica está muy basada en el estudio de las glándulas endocrinas. Sin embargo, hoy día sabemos que muchos otros tejidos no glandulares segregan hormonas; así, el tejido adiposo, el estómago, el intestino y el riñón, entre otros, son capaces de segregar hormonas de forma ordenada. También se sabe que no todas las hormonas son transportadas a distancia, que algunas son segregadas para regular las células vecinas (secreción paracrina), que otras son capaces de actuar sobre la propia célula que las libera (secreción autocrina) y que algunas son segregadas por neuronas (secreción neuroendocrina), tanto para actuar cerca como a distancia de su lugar de secreción.

Los péptidos o proteínas son las estructuras hormonales más conocidas. Estas hormonas proteicas o peptídicas son sintetizadas por la célula como precursores y ulteriormente reducidos a su forma final antes de su secreción. En el plasma pueden circular unidas a proteínas pero, en general, al ser hidrosolubles no necesitan transportador. Otra clase de hormonas son esteroideas y liposolubles, por lo que circulan unidas a proteínas transportadoras. Un grupo especial de hormonas son los análogos de los aminoácidos o las aminas bioactivas que pueden ser segregadas por neuronas en el espacio intersináptico para regular otras neuronas (neurotransmisores) o a la circulación y ser consideradas neurohormonas, como la dopamina. Otras, como la adrenalina y la noradrenalina, son liberadas tras la estimulación neuronal de las glándulas que las sintetizan. En ocasiones, estos aminoácidos son modificados, forman parte todavía de una proteína y después son liberados de esta, como ocurre con las hormonas tiroideas y la tiroglobulina. Algunas neuronas liberan hormonas peptídicas a la circulación, como ocurre en la neurohipófisis. En definitiva, el concepto de hormona no lo otorga la estructura del mensaje ni de la célula emisora, sino el *modus operandi* del compuesto activo.

CONCEPTO «HORMONA-RECEPTOR»

Tras su secreción y su ulterior circulación, las hormonas tienen que unirse selectivamente a sus receptores localizados en las células diana. Estos receptores son proteínas de membrana para las hormonas peptídicas o nucleares para las esteroideas. Lo que hace específico el mensaje es el hecho de que la célula que lo reciba tenga los receptores adecuados. Esto hace que una membrana celular dada responda exclusivamente al mensaje para el cual ha sido diseñada con su dotación de receptores e indica también que, una vez emitido el mensaje, la localización de la glándula secretora es indiferente. La unión de la hormona al receptor debe ser altamente específica y de gran afinidad para mantener la eficacia del sistema.

Tras la unión de la hormona al receptor, este experimenta un cambio conformacional y activa una cadena de señales intracelulares (hormonas proteicas) o el genoma (hormonas esteroideas) para desencadenar la acción biológica. Para que tenga lugar una acción hormonal se deben mantener en correcto funcionamiento cuatro pasos: a) la secreción de la hormona; b) su circulación sin alteración estructural y sin aclaramiento; c) su unión al receptor específico molecularmente intacto, y d) el estado intacto del sistema de señalamiento intracelular o de activación genómica.

REGULACIÓN POR RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA (*FEEDBACK* NEGATIVO)

El sistema endocrino intenta mantener estable el funcionamiento corporal (homeostasis). Si una hormona se segrega porque una situación ha perturbado el sistema, la secreción cesa al desaparecer la señal perturbadora. Sin embargo, cuando la acción hormonal debe ser mantenida, la célula secretora necesita conocer la eficacia de su acción. En estas ocasiones, la hormona secretada actúa sobre la célula que la ha liberado para regular su propia secreción. Si sus concentraciones son insuficientes, la célula aumenta la secreción hormonal, y sucede lo contrario si son excesivas. Este mecanismo recibe el nombre de *feedback* negativo o retroalimentación negativa. Cuando la glándula en consideración segrega una hormona que libera a su vez otra hormona distinta en un tejido periférico, esta hormona final es la encargada de la regulación mediante el mecanismo de retroalimentación.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENDOCRINOPATÍAS

Clásicamente, la Endocrinología clínica ha sido una disciplina orientada hacia el «nivel de la señal», es decir, hacia el estudio de la producción hormonal para conocer si esta era excesiva o insuficiente. Con el tiempo se ha observado que la concentración de una hormona depende también de otros factores como el nivel de reserva de la glándula, su aclaramiento metabólico en la circulación periférica y el nivel de respuesta del receptor y del señalamiento intracelular. Estos hechos deben tenerse en cuenta al elaborar la clasificación clínica de las endocrinopatías, que contempla los grupos siguientes: a) enfermedades por acción hormonal insuficiente; b) enfermedades por acción hormonal excesiva, y c) enfermedades por efecto en la masa glandular o secuelas. Cabe destacar que muchas enfermedades endocrinas se deben a mutaciones genéticas.

ENFERMEDADES POR ACCIÓN HORMONAL INSUFICIENTE

Son enfermedades generadas por una producción hormonal deficiente por el tejido o la glándula secretores. La situación extrema es la eliminación total de la glándula, pero también se pueden producir por la secreción insuficiente debida a la existencia de un tejido secretor dañado o por la secreción de hormonas alteradas estructuralmente y con menor capacidad de activar el receptor. Una secreción hormonal normal puede ver disminuida su intensidad de acción durante la circulación sanguínea, por una eliminación excesiva en el hígado o en el riñón o, alternativamente, por interferencias en la propia circulación, por ejemplo, por un aumento de las proteínas de transporte o por la presencia de anticuerpos antihormona.

Los exquisitos mecanismos de regulación presentes en el organismo hacen que las alteraciones a este segundo nivel sean más teóricas que reales. Finalmente, defectos en los receptores para la hormona o defectos en el sistema de señalamiento intracelular

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pueden disminuir la acción biológica final de la hormona. Se puede dar una situación similar si existen determinadas sustancias circulantes como, por ejemplo, anticuerpos que bloquean el receptor o disminuyen su capacidad de unión a la hormona. Por tanto, enfermedades por acción hormonal insuficiente pueden producirse incluso en presencia de concentraciones normales o elevadas de la hormona. Es la disminución en la acción biológica final la que caracteriza el trastorno.

ENFERMEDADES POR ACCIÓN HORMONAL EXCESIVA

Son enfermedades provocadas por una producción hormonal excesiva por parte de la glándula secretora. Su causa más frecuente es la transformación neoplásica, adenoma o carcinoma, del tejido glandular que conlleva la pérdida de su regulación y una hiperproducción hormonal no controlada durante períodos prolongados. En ocasiones, el tejido secretor es una neoplasia no glandular (tumor ectópico). En estas situaciones desaparecen los mecanismos negativos de retrorregulación. La situación de resistencia puede ser absoluta o relativa. Es poco frecuente que, durante su circulación, se produzca una potenciación de la acción hormonal, por ejemplo, por reducción en su aclaramiento metabólico renal o hepático, pero sí se pueden producir sinergias con otros elementos circulantes.

Finalmente, una sensibilidad aumentada del receptor o su activación constitutiva, o alteraciones en el sistema de señalamiento intracelular, pueden generar patología en presencia de concentraciones hormonales normales. Existen factores biológicos no hormonales que son capaces *per se* de activar los receptores de una forma no regulada y permanente como, por ejemplo, anticuerpos estimulantes del receptor. Por tanto, las enfermedades por actividad hormonal excesiva pueden darse por alteraciones en los cuatro niveles citados, si bien su causa más frecuente son las transformaciones neoplásicas tisulares. La enfermedad está caracterizada por la acción hormonal aumentada.

ENFERMEDADES POR EFECTO EN LA MASA GLANDULAR O SECUELAS DE ENFERMEDADES TRATADAS PREVIAMENTE

Parte de la patología endocrina aborda enfermedades en las que el problema reside en un cambio relevante en el volumen de una glándula, independientemente de su secreción hormonal. Las alteraciones de este tipo más prevalentes son los bocios y los adenomas hipofisarios no secretores. Algunos trastornos pueden estar relacionados con la existencia de una enfermedad glandular previa y su tratamiento (secuelas morfológicas, estructurales o funcionales). Estas secuelas pueden requerir tratamiento, a pesar de la normalización de los valores hormonales.

CONCEPTO TEMPORAL DE LAS ENDOCRINOPATÍAS. CURACIÓN O CONTROL

Dado que el sistema endocrino está diseñado para un funcionamiento en largas secuencias temporales, el factor tiempo es determinante desde el punto de vista clínico. Tras el inicio de una alteración endocrinológica, como el desarrollo de un adenoma hipofisario o la destrucción autoinmunitaria del tiroides, se requiere un tiempo prolongado para que aparezcan manifestaciones clínicas relacionadas.

En la mayoría de las enfermedades endocrinas, la vigilancia y el tratamiento van a durar toda la vida del paciente; por ello, el concepto de «curación» sólo es aplicable en algunos raros casos de resolución quirúrgica, y es más adecuado utilizar el concepto de «control» de la enfermedad. El objetivo del tratamiento de las enfermedades endocrinas es el control de las mismas y el mantenimiento de la mejor calidad de vida posible para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008; 3-11.

Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis

F. F. Casanueva, T. Lucas Morante, A. Carrascosa Lezcano

CAPÍTULO 15

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

EJES HORMONALES HIPOTÁLAMO-ADENOHIPOFISARIOS*

La adenohipófisis, a través de tipos celulares específicos, libera a la circulación una serie de hormonas determinadas que ejercen sus acciones periféricas de manera difusa sobre varios tejidos o focalmente sobre otra glándula. El resultado de la acción hormonal hipofisaria puede ser la génesis de una acción biológica, la liberación de una nueva hormona, que a su vez originará una acción biológica, o ambas cosas. La acción biológica iniciada o la hormona liberada cierran el circuito mediante un mecanismo de retroalimentación *(feedback)* negativa, inhibiendo la liberación hipofisaria de la hormona que inició el proceso. Las neurohormonas hipotalámicas, o *releasing hormones,* tienen como misión eliminar la estabilidad del sistema descrito, es decir, provocar una descarga hormonal o una inhibición de la misma ante una tarea específica del SNC, como generar un ritmo o modificar la tasa de secreción al cambiar la etapa vital del individuo. Las hormonas hipotalámicas que llegan a la adenohipófisis a través de los vasos porta hipofisarios, tienen acción trófica sobre las células hipofisarias, sitúan el nivel de operación o de equilibrio *(set point)* del sistema y son, a su vez, reguladas por la hormona o por la acción biológica periférica, que envía información comparativa al hipotálamo y a los centros superiores.

Las hormonas *hipotalámicas* que regulan la función hipofisaria con relevancia clínica son las siguientes:

GH-RH (44 aminoácidos). Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona del crecimiento (GH) o *growth hormone releasing hormone.*

CRH (41 aminoácidos). Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de adrenocorticotropina (ACTH) o *corticotropin releasing hormone.*

TRH (3 aminoácidos). Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona tirotropa o *thyrotropin releasing hormone.* Estimula la secreción hipofisaria de la hormona tiroestimulante o tirotropa (TSH) y de prolactina (PRL).

Gn-RH (10 aminoácidos). Hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas o *gonadotropin releasing hormone.* Estimula la liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la foliculoestimulante (FSH).

Somatostatina (GHRIH, SS, 14 aminoácidos) o *growth hormone release inhibiting hormone.* Su función fisiológica básica es inhibir la liberación de GH, pero también inhibe la secreción de una variedad de hormonas tan extensa que le ha valido el nombre alternativo de paninhibina.

Dopamina. Es una amina biógena y su acción fisiológica es inhibir la secreción de PRL.

*F. F. Casanueva

pueden disminuir la acción biológica final de la hormona. Se puede dar una situación similar si existen determinadas sustancias circulantes como, por ejemplo, anticuerpos que bloquean el receptor o disminuyen su capacidad de unión a la hormona. Por tanto, enfermedades por acción hormonal insuficiente pueden producirse incluso en presencia de concentraciones normales o elevadas de la hormona. Es la disminución en la acción biológica final la que caracteriza el trastorno.

ENFERMEDADES POR ACCIÓN HORMONAL EXCESIVA

Son enfermedades provocadas por una producción hormonal excesiva por parte de la glándula secretora. Su causa más frecuente es la transformación neoplásica, adenoma o carcinoma, del tejido glandular que conlleva la pérdida de su regulación y una hiperproducción hormonal no controlada durante períodos prolongados. En ocasiones, el tejido secretor es una neoplasia no glandular (tumor ectópico). En estas situaciones desaparecen los mecanismos negativos de retrorregulación. La situación de resistencia puede ser absoluta o relativa. Es poco frecuente que, durante su circulación, se produzca una potenciación de la acción hormonal, por ejemplo, por reducción en su aclaramiento metabólico renal o hepático, pero sí se pueden producir sinergias con otros elementos circulantes.

Finalmente, una sensibilidad aumentada del receptor o su activación constitutiva, o alteraciones en el sistema de señalamiento intracelular, pueden generar patología en presencia de concentraciones hormonales normales. Existen factores biológicos no hormonales que son capaces *per se* de activar los receptores de una forma no regulada y permanente como, por ejemplo, anticuerpos estimulantes del receptor. Por tanto, las enfermedades por actividad hormonal excesiva pueden darse por alteraciones en los cuatro niveles citados, si bien su causa más frecuente son las transformaciones neoplásicas tisulares. La enfermedad está caracterizada por la acción hormonal aumentada.

ENFERMEDADES POR EFECTO EN LA MASA GLANDULAR O SECUELAS DE ENFERMEDADES TRATADAS PREVIAMENTE

Parte de la patología endocrina aborda enfermedades en las que el problema reside en un cambio relevante en el volumen de una glándula, independientemente de su secreción hormonal. Las alteraciones de este tipo más prevalentes son los bocios y los adenomas hipofisarios no secretores. Algunos trastornos pueden estar relacionados con la existencia de una enfermedad glandular previa y su tratamiento (secuelas morfológicas, estructurales o funcionales). Estas secuelas pueden requerir tratamiento, a pesar de la normalización de los valores hormonales.

CONCEPTO TEMPORAL DE LAS ENDOCRINOPATÍAS. CURACIÓN O CONTROL

Dado que el sistema endocrino está diseñado para un funcionamiento en largas secuencias temporales, el factor tiempo es determinante desde el punto de vista clínico. Tras el inicio de una alteración endocrinológica, como el desarrollo de un adenoma hipofisario o la destrucción autoinmunitaria del tiroides, se requiere un tiempo prolongado para que aparezcan manifestaciones clínicas relacionadas.

En la mayoría de las enfermedades endocrinas, la vigilancia y el tratamiento van a durar toda la vida del paciente; por ello, el concepto de «curación» sólo es aplicable en algunos raros casos de resolución quirúrgica, y es más adecuado utilizar el concepto de «control» de la enfermedad. El objetivo del tratamiento de las enfermedades endocrinas es el control de las mismas y el mantenimiento de la mejor calidad de vida posible para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008; 3-11.

Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis

F. F. Casanueva, T. Lucas Morante, A. Carrascosa Lezcano

CAPÍTULO 15

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

EJES HORMONALES HIPOTÁLAMO-ADENOHIPOFISARIOS*

La adenohipófisis, a través de tipos celulares específicos, libera a la circulación una serie de hormonas determinadas que ejercen sus acciones periféricas de manera difusa sobre varios tejidos o focalmente sobre otra glándula. El resultado de la acción hormonal hipofisaria puede ser la génesis de una acción biológica, la liberación de una nueva hormona, que a su vez originará una acción biológica, o ambas cosas. La acción biológica iniciada o la hormona liberada cierran el circuito mediante un mecanismo de retroalimentación *(feedback)* negativa, inhibiendo la liberación hipofisaria de la hormona que inició el proceso. Las neurohormonas hipotalámicas, o *releasing hormones,* tienen como misión eliminar la estabilidad del sistema descrito, es decir, provocar una descarga hormonal o una inhibición de la misma ante una tarea específica del SNC, como generar un ritmo o modificar la tasa de secreción al cambiar la etapa vital del individuo. Las hormonas hipotalámicas que llegan a la adenohipófisis a través de los vasos porta hipofisarios, tienen acción trófica sobre las células hipofisarias, sitúan el nivel de operación o de equilibrio *(set point)* del sistema y son, a su vez, reguladas por la hormona o por la acción biológica periférica, que envía información comparativa al hipotálamo y a los centros superiores.

Las hormonas *hipotalámicas* que regulan la función hipofisaria con relevancia clínica son las siguientes:

GH-RH (44 aminoácidos). Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona del crecimiento (GH) o *growth hormone releasing hormone.*

CRH (41 aminoácidos). Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de adrenocorticotropina (ACTH) o *corticotropin releasing hormone.*

TRH (3 aminoácidos). Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona tirotropa o *thyrotropin releasing hormone.* Estimula la secreción hipofisaria de la hormona tiroestimulante o tirotropa (TSH) y de prolactina (PRL).

Gn-RH (10 aminoácidos). Hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas o *gonadotropin releasing hormone.* Estimula la liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la foliculoestimulante (FSH).

Somatostatina (GHRIH, SS, 14 aminoácidos) o *growth hormone release inhibiting hormone.* Su función fisiológica básica es inhibir la liberación de GH, pero también inhibe la secreción de una variedad de hormonas tan extensa que le ha valido el nombre alternativo de paninhibina.

Dopamina. Es una amina biógena y su acción fisiológica es inhibir la secreción de PRL.

*F. F. Casanueva

Las hormonas *adenohipofisarias* con relevancia clínica son las siguientes:

GH (191 aminoácidos). Hormona del crecimiento u hormona somatotropa. Actúa sobre receptores periféricos; promueve el crecimiento somático y modula el metabolismo.

PRL (199 aminoácidos). Prolactina. Promueve la producción de proteínas de la leche por la glándula mamaria.

ACTH (39 aminoácidos). Hormona corticotropa o adrenocorticotropina, cuya función es estimular la corteza suprarrenal.

TSH (201 aminoácidos). Hormona tiroestimulante, estimulante del tiroides o tirotropa. Estimula la liberación de hormonas tiroideas y el trofismo de los folículos tiroideos.

LH (204 aminoácidos). Hormona luteinizante o luteoestimulante. Estimula las células de Leydig y la función del cuerpo lúteo.

FSH (204 aminoácidos). Hormona foliculoestimulante o estimulante del folículo. Estimula el folículo de De Graaf y las células de Sertoli.

Las hormonas *neurohipofisarias* son las siguientes:

Oxitocina (9 aminoácidos). Su función básica es la contracción uterina y del alvéolo mamario para provocar la expulsión de leche. Tiene una posible función en el orgasmo y el instinto maternal.

Vasopresina (9 aminoácidos). Se conoce como vasopresina por su potente acción presora, y como hormona antidiurética (ADH) por su influencia en la regulación hídrica. Su contribución junto con la CRH a la liberación hipofisaria de ACTH y en la consolidación de la memoria es objeto de discusión.

A continuación se estudiarán los ejes hipotálamo-adenohipofisarios en una forma integrada, que es la más útil desde el punto de vista clínico.

EJE SOMATOTROPO

La GH representa casi el 10% del total hormonal hipofisario. Es una proteína monocatenaria que presenta numerosas similitudes con la PRL y los lactógenos placentarios o somatomamotropinas, todos ellos pertenecientes a la gran familia de las interleucinas. Regula el crecimiento somático y el metabolismo en general. La secreción de GH tiene lugar en varias descargas a lo largo del día que duran 1-2 h. Una de las descargas más característica es la que ocurre durante el sueño profundo o sueño III-IV. Las concentraciones de GH y su subproducto, la hormona IGF-I (factor de crecimiento insulinoide), son más altas en la adolescencia y en las mujeres y decrecen paulatinamente con la edad.

Regulación somatotropa

El eje somatotropo se puede considerar en tres localizaciones: hipotálamo, hipófisis y tejidos diana periféricos. En el hipotálamo, la regulación es dual mediante la secreción a los vasos porta hipofisarios de dos neurohormonas, la GH-RH estimulante y la somatostatina inhibidora de la secreción de GH.

La acción biológica de la GH-RH se localiza en los primeros 28 aminoácidos, lo que se ha aprovechado para la generación de análogos más cortos para uso clínico. La GH-RH abunda en los tejidos intestinales, por lo que no es útil determinar sus concentraciones plasmáticas, salvo cuando se sospeche la existencia de un tumor ectópico. La somatostatina inhibe tanto la secreción basal de GH como la provocada por cualquiera de los estímulos conocidos, a través de una acción directamente hipofisaria, y posee muchas acciones inhibitorias centrales y periféricas. El significado de esta extensa distribución y acción inhibitoria es poco claro, pero su utilidad clínica es importante y sus análogos de alta potencia se usan en el diagnóstico y tratamiento de tumores secretores de GH, TSH y gastrointestinales.

Se considera que los pulsos espontáneos secretores de GH y la secreción de GH inducida por estímulos son el resultado de la interrelación de la GH-RH y la somatostatina. La hipoglucemia inducida por insulina provoca una descarga de GH (al igual que de PRL y de ACTH) y la sobrecarga de glucosa, tanto oral como intravenosa, inhibe la secreción de GH. Se produce liberación de GH ante los siguientes estímulos: hipoglucemia, arginina, disminución de ácidos grasos libres (AGL), administración de glucagón, L-DOPA, clonidina, agonistas colinérgicos, ejercicio físico, sueño profundo, estrés y administración exógena de GH-RH o fármacos activadores del receptor de ghrelina como el GHRP-6 o la hexarelina. Por el contrario, se produce inhibición de GH con la administración de glucosa, AGL o fármacos que presumiblemente aumentan la liberación de somatostatina como la atropina o pirenzepina (fig. 15-1).

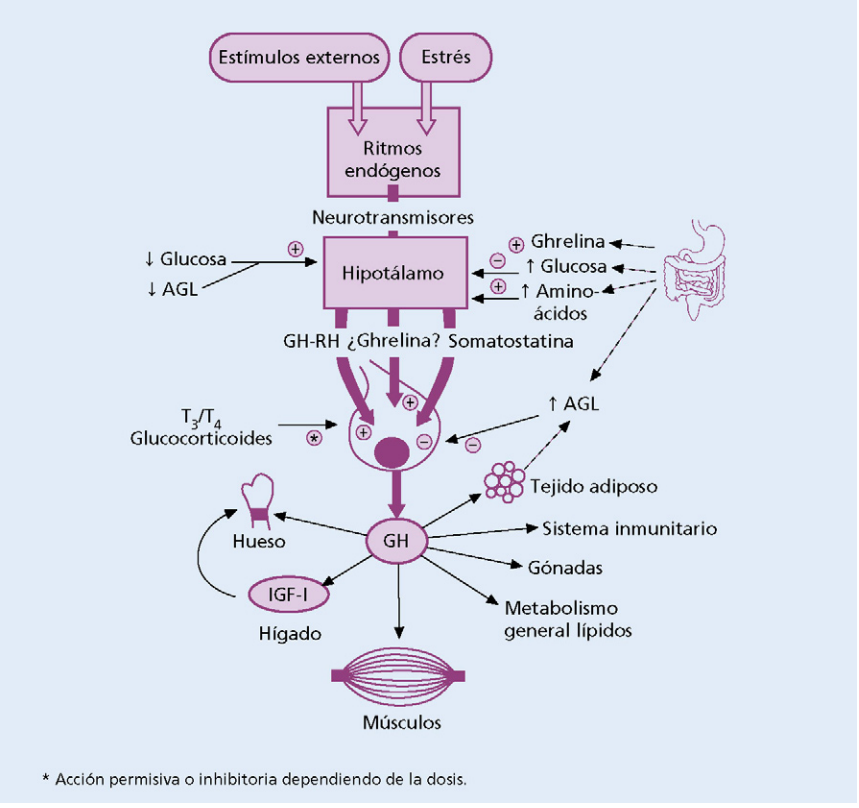


Figura 15-1 Regulación general de la secreción de hormona del crecimiento (GH). AGL: ácidos grasos libres; GH-RH: hormona hipotalámica estimuladora de la secreción de GH; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina; T_3/T_4: hormonas tiroideas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El eje somatotropo puede activarse en el hipotálamo con estímulos como la hipoglucemia, GH-RH más arginina o GH-RH más el hexapéptido GHRP-6 *(GH releasing hexapeptide),* o en la hipófisis mediante la administración de GH-RH. La actividad de la GH sobre tejidos periféricos, en especial el hígado, se valora mediante la generación de IGF-I tras varios días de administración de GH. Una vez segregada a la circulación, la GH tiene una semivida de 15-20 min; circula en parte unida a proteínas transportadoras (*GH-binding protein,* GHBP), la porción extracelular del receptor de GH.

Acciones

La GH actúa en el hígado induciendo la secreción de otra hormona denominada IGF-I. La acción principal de la GH consiste en promover el crecimiento somático. Sobre los huesos provoca el crecimiento longitudinal y actúa sobre el cartílago de crecimiento mediante una acción dual; por una parte, la GH inicia la replicación de los condrocitos que, en su proceso madurativo, segregan IGF-I y, al mismo tiempo, desarrollan los receptores para IGF-I. El crecimiento óseo es un proceso desencadenado por la GH y conducido luego por el binomio GH-IGF-I. En el tejido muscular, la GH promueve la incorporación de aminoácidos y la síntesis proteica; por tanto, es anabólica y trófica y, en el adiposo, favorece la lipólisis para liberar glicerol y AGL. En grandes concentraciones, la hormona somatotropa tiene acciones antagonistas de la insulina. La GH posee otras propiedades de relevancia clínica: promueve la regeneración tisular en quemados o traumatizados, incrementa la reparación ósea y la eficacia del sistema inmunitario, reduce las concentraciones de LDL-colesterol y tiene acciones tróficas gonadales. Se considera que la reducción en las concentraciones circulantes de GH que se produce en la vejez es responsable en parte del deterioro corporal y del descenso de la calidad de vida de estas etapas de la vida. En la práctica clínica se mide GH e IGF-I en plasma; GH-RH y somatostatina son usados como instrumentos diagnósticos o terapéuticos.

EJE LACTOTROPO

La PRL es la hormona que inicia y mantiene la lactación. Producida por las células lactotropas de la adenohipófisis, su estructura molecular es muy similar a las de la GH y el lactógeno placentario. Se considera que las tres tienen un origen filogenético común.

Regulación lactotropa

La PRL es la única hormona hipofisaria que se halla sometida a un control negativo por el hipotálamo. Si se lesiona el hipotálamo o el tallo hipofisario, se produce una atrofia parcial de las células hipofisarias con reducción de la secreción de todas las hormonas, excepto la PRL. También es la única hormona hipofisaria cuyo regulador hipotalámico no es un péptido sino una amina, la dopamina. La secreción de PRL se regula exclusivamente por variaciones en la secreción hipotalámica de dopamina que inhibe la liberación de PRL a través de receptores específicos de la célula lactotropa (fig. 15-2). La administración de TRH, la hipoglucemia insulínica y los fármacos antagonistas de la dopamina liberan PRL y los agonistas dopaminérgicos la inhiben. La secreción de PRL se produce en pulsos a lo largo del día y, en especial, al comienzo de la noche sin relación con las fases del sueño. El estrés estimula la secreción de PRL. Los estrógenos estimulan la liberación de PRL y la hiperplasia de las células lactotropas, con lo que aumenta el volumen de la hipófisis en situaciones como el embarazo. La lactación y el coito en la mujer, y el hipotiroidismo en ambos géneros, elevan las concentraciones circulantes de PRL, que es el parámetro medido en plasma en la práctica clínica.

Acciones

Las acciones fisiológicas de la PRL sólo se consideran importantes en la mujer gestante o lactante. Durante el embarazo, la PRL prepara la lactación y, tras el parto, en una mama preparada mediante concentraciones adecuadas de estrógenos y progesterona, estimula la síntesis de proteínas específicas de la leche. Después del parto y durante el amamantamiento, el estímulo de succión sobre el pezón produce una señal nerviosa que se transmite por vía espinal hasta el hipotálamo, donde provoca una inhibición de la secreción de dopamina y la subsiguiente descarga de PRL. Este estímulo provoca también una descarga de oxitocina que contrae los folículos mamarios para su eyección. Cuando cesa el amamantamiento, el sistema vuelve a la situación anterior al parto. No se conocen con exactitud todas las acciones fisiológicas de la PRL, pero sí se sabe cuáles son sus efectos patológicos. Su ausencia impide la lactación y su hipersecreción produce hipogonadismo en ambos géneros, al suprimir la secreción hipotalámica de Gn-RH.

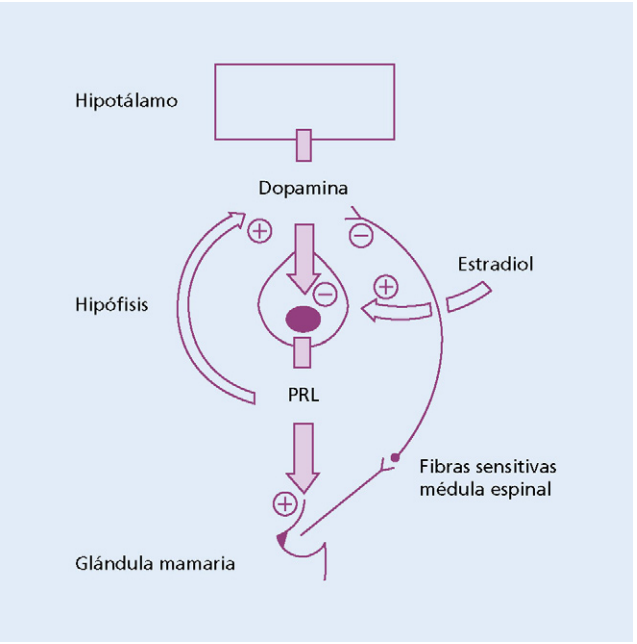


Figura 15-2 Esquema general de la regulación de la secreción de prolactina (PRL). La dopamina llega por los vasos porta a la célula lactotropa e inhibe la secreción de PRL. En los casos de aumento de PRL se estimula la liberación de dopamina en el hipotálamo, para cerrar el circuito. El estímulo de succión del pezón durante la lactancia inhibe la liberación de dopamina hipotalámica y, por tanto, libera PRL. Los estrógenos estimulan la secreción de PRL directamente en la hipófisis.

EJE CORTICOTROPO

La ACTH es un péptido monocatenario producido por las células corticotropas de la hipófisis, a partir de un péptido de mayor tamaño, la proopiomelanocortina (POMC). La función de la ACTH es estimular la corteza suprarrenal para la producción de hormonas esteroides, principalmente cortisol.

Regulación corticotropa

La ACTH se halla bajo el control positivo del hipotálamo a través de la neurohormona CRH que, al estimular receptores específicos de la célula corticotropa, provoca su liberación (fig. 15-3). Al modular la descarga de CRH, el sistema nervioso central establece una dinámica de secreción de ACTH y, por tanto, de cortisol, peculiar a lo largo del día; es el denominado ritmo circadiano de cortisol, pulsátil y con concentraciones un 50% más elevadas de ambas hormonas en las primeras horas de la mañana (06:00-08:00 h) que en la tarde-noche (20:00-22:00 h). En cualquier momento, una situación estresante puede provocar una descarga de ACTH-cortisol, que es más intensa si el estrés es imprevisto. Fuera de situaciones de estrés o circadianas, el sistema se mantiene estable mediante la retroalimentación ejercida por el cortisol. Aunque el sistema puede regularse exclusivamente a través del binomio ACTH-cortisol, el CRH establece el nivel de equilibrio *(set-point)* de su funcionamiento y provoca su activación ante el estrés. A pesar de que la ACTH libera otras hormonas adrenales como andrógenos y mineralocorticoides, la variable reguladora es el cortisol cuya acción inhibidora sobre el hipotálamo es de menor importancia que la ejercida sobre la hipófisis.

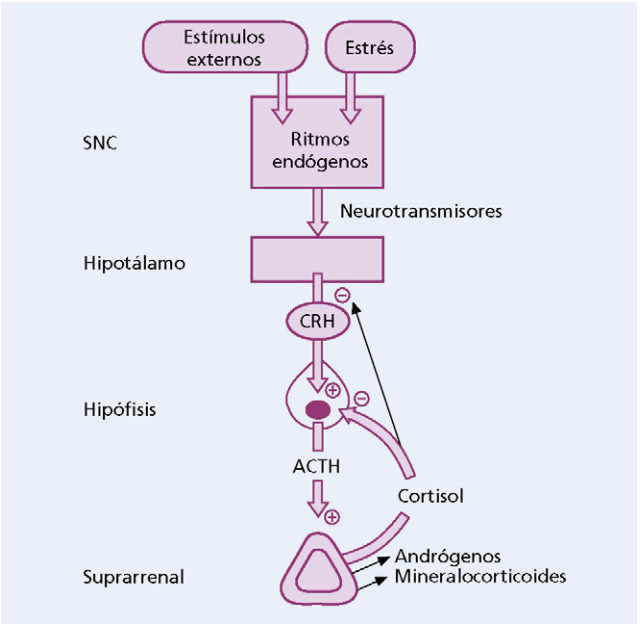


Figura 15-3 Regulación de la secreción de hormona corticotropa (ACTH). La hormona hipotalámica liberadora de hormona corticotropa (CRH) estimula la célula corticotropa, sobre la cual ejerce su acción inhibidora el cortisol, que tiene una acción menor sobre el hipotálamo. La estimulación ejercida por la vasopresina (AVP o ADH) es de relevancia menor. SNC: sistema nervioso central.

El sistema está exquisitamente regulado, lo cual permite una exploración selectiva en la clínica. Para estudiar la integridad hipotalámica de este eje se utiliza un estrés estandarizado con acción exclusivamente hipotalámica, la hipoglucemia inducida por insulina que provoca la liberación de ACTH y, mediante esta, de cortisol, al igual que GH y PRL. La integridad funcional y estructural de la hipófisis puede estudiarse mediante la administración intravenosa de CRH y la medición de la elevación de ACTH y cortisol en plasma. Si la ACTH se eleva tras la CRH, pero no durante la hipoglucemia insulínica, sugiere la existencia de una lesión hipotalámica. El eje también puede estudiarse mediante la deprivación farmacológica de cortisol en la hipófisis, por ejemplo, con administración de metopirona que bloquea la síntesis de cortisol por la glándula suprarrenal. En situaciones normales, esta sustancia induce una elevación de ACTH y, a través de ese aumento, incrementa otras hormonas suprarrenales o sus metabolitos, con excepción obviamente del cortisol. Finalmente, otra medida de la secreción de ACTH por la hipófisis consiste en estudiar la secreción de cortisol tras la administración de un análogo activo de ACTH como el fragmento 1-24 de su molécula. Este procedimiento refleja el estado de los receptores suprarrenales para ACTH y la forma en que se han estimulado en tiempo reciente.

La retroalimentación negativa que ejerce el cortisol sobre la producción de ACTH por la hipófisis presenta una peculiaridad: las células corticotropas tumorales son más resistentes que las normales a la acción inhibidora del cortisol o de los glucocorticoides sintéticos como la dexametasona. Esta resistencia relativa es la base de las pruebas de inhibición con dexametasona que se utilizan para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. La ACTH no tiene *per se* acciones biológicas, excepto la estimulación de la corteza suprarrenal; por tanto, sus acciones por exceso o defecto serán las de los glucocorticoides suprarrenales y se estudian en el capítulo correspondiente. En la práctica clínica se miden las concentraciones de ACTH y cortisol y el CRH se emplea sólo como estímulo, en el diagnóstico.

EJE TIROTROPO

En este eje intervienen tres escalones hormonales sucesivos como etapa previa a la acción biológica en los tejidos periféricos (fig. 15-4). Así, mediante la secreción de TRH el hipotálamo regula la producción de TSH por las células tirotropas hipofisarias y el nivel de equilibrio del sistema. La TSH, a través de la circulación general, estimula los folículos tiroideos para liberar las hormonas tiroideas T_3 y T_4, las cuales ejercen sus acciones biológicas en los tejidos periféricos e inhiben la liberación de TSH en la hipófisis, con lo que se cierra el circuito.

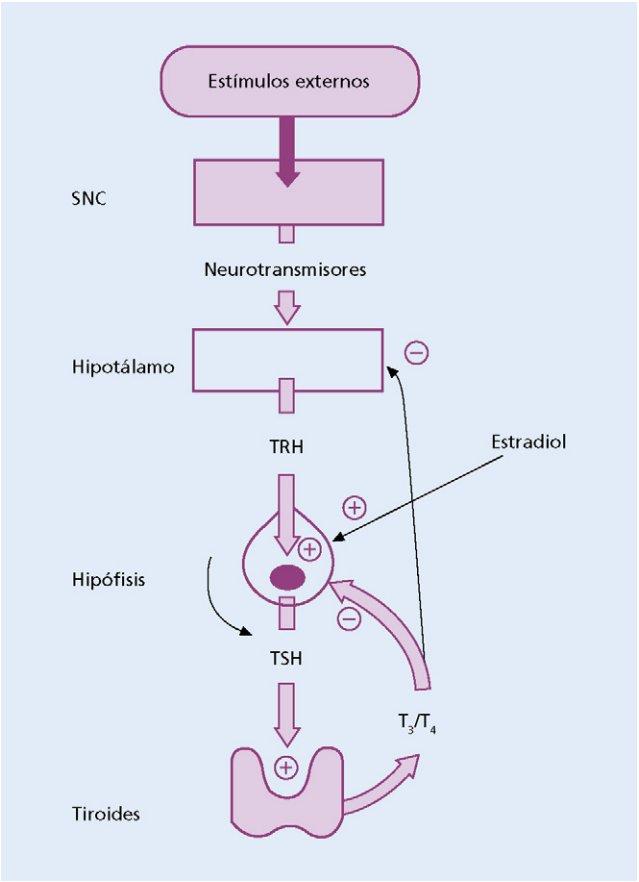


Figura 15-4 Esquema general de la regulación del eje tirotropo. Con las flechas finas se muestran las acciones reguladoras de menor importancia. SNC: sistema nervioso central; T_3/T_4: hormonas tiroideas; TRH: hormona hipotalámica liberadora de hormona tirotropa; TSH: hormona tirotropa.

Regulación tirotropa

La TSH exhibe un ritmo de secreción circadiano, con concentraciones más elevadas en la noche. Además de por las hormonas tiroideas, la TSH se regula negativamente por glucocorticoides y somatostatina y positivamente por los estrógenos. La relevancia de estas regulaciones secundarias se desconoce. La administración de TRH provoca una respuesta secretora de TSH indicativa de que las células secretoras de TSH de la hipófisis funcionan normalmente. Los métodos actuales para medir TSH son altamente sensibles, por lo que se utilizan para el diagnóstico de hiper- o hipotiroidismo sin necesidad de pruebas de estimulación. Las células tirotropas hipofisarias actúan no sólo como el lugar de regulación, sino también como un comparador, ya que el organismo considera que las concentraciones de hormonas tiroideas en la hipófisis son representativas de las que existen en otros tejidos. Los cambios en la TSH en relación con el funcionalismo tiroideo se abordarán en el capítulo correspondiente. En la práctica clínica se miden la TSH y las hormonas tiroideas en el plasma.

EJE GONADOTROPO

Está constituido en el hipotálamo por la neurohormona Gn-RH que actúa mediante liberación en la hipófisis dos hormonas bicatenarias, glucoproteicas y producidas en la misma célula (célula gonadotropa), la LH y la FSH. Estas hormonas actúan sobre las gónadas con la activación de un gran número de procesos y la secreción de una vasta cantidad de hormonas peptídicas y esteroideas. La regulación de este eje es diferente en la mujer y el varón.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Regulación gonadotropa

Unos pocos miles de neuronas hipotalámicas productoras de Gn-RH que integran señales de neurotransmisores, del ambiente y nutricionales, entre otras, regulan la secreción hipofisaria de LH y FSH. El patrón pulsátil de Gn-RH es variable y su actividad está sometida a la acción de *feedback* tanto estimuladora como inhibidora de los glucocorticoides y las hormonas proteicas gonadales. La pulsatilidad de Gn-RH se traduce en una pulsatilidad secretora de LH y FSH por la hipófisis y, finalmente, en un patrón pulsátil en las gónadas. Las concentraciones de gonadotropinas son muy bajas en niños y en la pubertad se hacen pulsátiles durante la noche y, posteriormente, durante todo el día. En la mujer, la pulsatilidad de Gn-RH controla tanto la activación del sistema reproductivo como su desactivación. Una exposición elevada a Gn-RH tiene el efecto paradójico de desensibilizar los receptores hipofisarios y bloquear la liberación de LH y FSH. Esta acción se usa en clínica para provocar una castración química reversible mediante la administración de altas dosis de análogos de Gn-RH.

Los pulsos de LH y FSH tienen gran relevancia en la mujer. Durante la fase folicular, la mayoría de los pulsos de LH se sigue de un pulso de estrógenos, y durante las fases media y avanzada de la fase lútea los pulsos de LH estimulan la secreción de progesterona y de estradiol por el folículo (fig. 15-5). El estradiol, que junto a la progesterona ejerce normalmente una retroalimentación negativa sobre la secreción de LH, se transforma en estimulante, en esta fase del ciclo, e induce una descarga elevada de LH que provoca la ovulación. En el varón no hay retroalimentación positiva ni tampoco esta gran descarga de LH; el sistema, por tanto, es más simple y sólo es operativa la retroalimentación negativa. La testosterona y su metabolito activo, la dihidrotestosterona, inhiben la liberación de LH y de FSH, a través de acciones hipofisarias y también hipotalámicas (fig. 15-6). La retroalimentación negativa de la gónada sobre la secreción de FSH se ejerce a través de una hormona peptídica, la inhibina, que se sintetiza en las células de la capa granulosa ovárica y en las células de Sertoli. La producción gonadal de otra hormona proteica, la activina, estimula la liberación de FSH por la hipófisis.

El control hipotalámico de LH y FSH es muy sensible a condiciones ambientales como estrés o cambios nutricionales o de la homeostasis energética. El estrés mental o psicológico o una reducción en la ingesta calórica habitual inhiben la secreción de Gn-RH, lo cual se traduce en una reducción de LH y FSH y su pulsatilidad y se manifiesta como amenorrea.

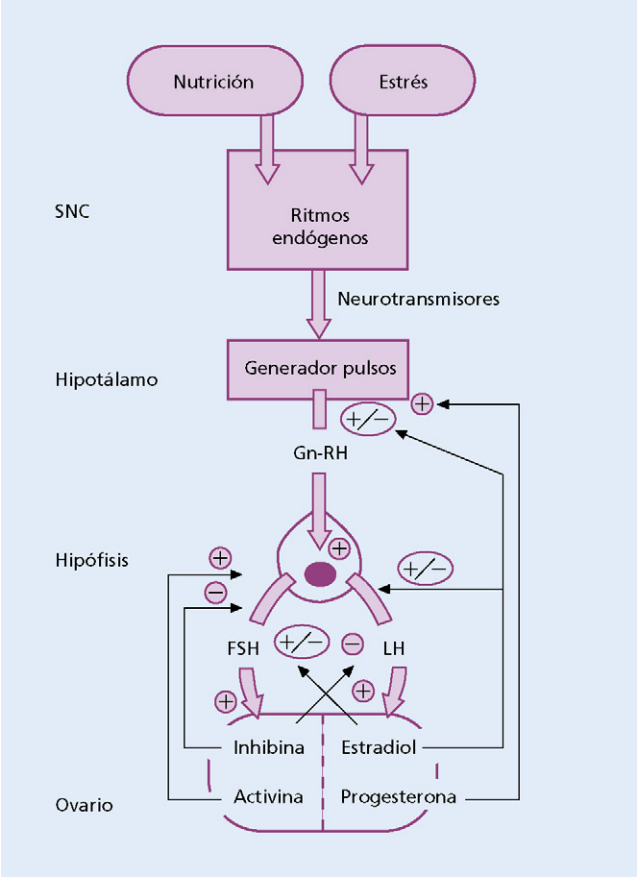


Figura 15-5 Esquema general de la regulación de la secreción de gonadotropinas en la mujer adulta. Las acciones inhibidoras o estimulantes indicadas sobre la hormona luteinizante (LH) o la hormona foliculoestimulante (FSH) se ejercen en la hipófisis. Con las flechas finas se representan las retroacciones de menor relevancia. Gn-RH: hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas; SNC: sistema nervioso central.

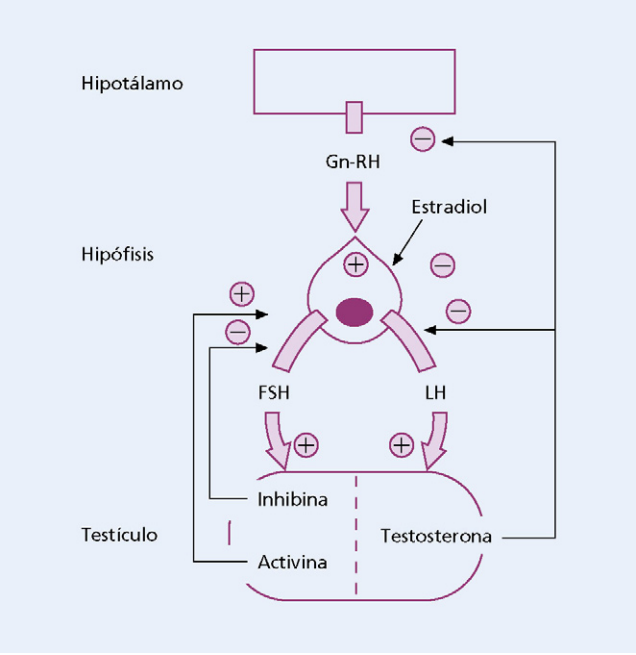


Figura 15-6 Esquema general de la regulación de la secreción de gonadotropinas en el varón. Las acciones inhibidoras o estimulantes indicadas sobre la hormona luteinizante (LH) o la hormona foliculoestimulante (FSH) se ejercen en la hipófisis. Con las flechas finas se representan las retroacciones de menor relevancia. Gn-RH: hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas.

RESUMEN

El hipotálamo controla, a través de neurohormonas específicas que son transportadas hacia la hipófisis por los vasos porta, la liberación y la acción de varias hormonas hipofisarias que desempeñan un papel crucial en la fisiología endocrina. En la actividad clínica habitual, las hormonas hipotalámicas no se miden pero se pueden inyectar con propósitos diagnósticos. Por el contrario, las hormonas hipofisarias y sus hormonas diana se miden habitualmente en plasma. Excepto para el eje somatotropo, las pruebas de estimulación se han abandonado, para utilizarse únicamente los valores hormonales basales.

TUMORES HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIOS. CARACTERÍSTICAS GENERALES*

TUMORES HIPOTALÁMICOS

Los tumores localizados en el área hipotálamo-hipofisaria presentan manifestaciones específicas que dependen de las alteraciones endocrinas que causen. Asimismo, debido a su carácter de lesiones ocupantes de espacio limitadas a una región circunscrita y no expansible, pueden presentar otras manifestaciones comunes de tipo neurológico. En este apartado se estudiarán estos rasgos comunes.

*F. F. Casanueva

Epidemiología y etiopatogenia

Los tumores hipotálamo-hipofisarios representan el 15% de todas las neoplasias cerebrales, y el 10% de ellos son hipotalámicos. Los craneofaringiomas son los más frecuentes y la mitad de ellos se manifiesta durante la infancia. De los tumores generados por anomalías del desarrollo, la mayoría se presenta antes de los 25 años, mientras que los gliomas y los meningiomas suelen hacerlo después de esta edad. Algunos tumores hipotalámicos derivan de estructuras embrionarias o anomalías del desarrollo; así, se halla muy extendida la idea de que los craneofaringiomas proceden de restos de la bolsa de Rathke.

Anatomía patológica

El *craneofaringioma* está constituido por nidos epiteliales de tipo escamoso anastomosados. Suele sufrir cambios degenerativos, en cuyo caso origina quistes de tamaño variable que contienen un fluido marrón, con frecuencia calcificado. Los *germinomas* tienen un aspecto histológico indistinguible del de los seminomas testiculares. Los *hamartomas* son masas de células gliales y ganglionares de aspecto abigarrado que pueden secretar hormonas hipotalámicas como GH-RH o CRH y provocar acromegalia o síndrome de Cushing.

Clasificación

Estos tumores pueden clasificarse sobre la base de múltiples criterios, como función, tamaño, histología, etc. (tabla 15-1). El hipotálamo es asimismo asiento frecuente de metástasis de otras neoplasias y también puede verse afectado por lesiones generalizadas o granulomatosas ocupantes de espacio, como la sarcoidosis, la histiocitosis o la infiltración leucémica.

Tabla 15-1 Clasificación de los tumores y las lesiones ocupantes de espacio del hipotálamo

Por anomalías del desarrollo embrionario o de las células germinales
Craneofaringiomas
Quistes de Rathke
Quistes epidermoides y dermoides
Infundibulomas
Lipomas
Hamartomas
Gangliocitomas
Germinomas
Teratomas
Coristomas
Hemangiomas
Originados en estructuras normales del SNC
Meningiomas
Gliomas
Encondromas
Ependimomas
Sarcomas
Afecciones secundarias
Infiltraciones leucémicas
Cordomas esfenooccipitales
Tumores metastásicos
Tumores hipofisarios
Lesiones no tumorales
Malformaciones vasculares
Quistes aracnoideos
Lesiones inflamatorias
Lesiones postraumáticas
Enfermedades granulomatosas
Sarcoidosis
Histiocitosis de células de Langerhans
Infundíbulo-neurohipofisitis linfocitaria
Granuloma gigante

SNC: sistema nervioso central.

Cuadro clínico

Los tumores hipotalámicos se presentan clínicamente de dos formas: por sus manifestaciones neurológicas o por las endocrinológicas. Estas últimas corresponden casi siempre a una hipofunción adenohipofisaria debida a la pérdida de secreción de neurohormonas hipotalámicas, con o sin diabetes insípida, y sólo en muy raras ocasiones a hiperfunción hormonal. Además de las manifestaciones endocrinas, las lesiones hipotalámicas ocupantes de espacio originan cuadros específicos, como disfunción autónoma y alteraciones de la temperatura corporal (tabla 15-2). Signos tempranos de estas lesiones en adultos son cambios en el peso corporal o alteraciones menstruales, unidos a alteraciones del SNC, como cambios intelectuales y de comportamiento, debilidad motora o convulsiones. En niños, un signo temprano es el retraso del crecimiento. Una manifestación clave pero no constante de alteración hipotalámica es la presencia de diabetes insípida.

Craneofaringioma

Es el tumor hipotalámico más frecuente en la infancia. Crece muy lentamente y en el momento del diagnóstico suele haber detenido el crecimiento; puede ser sólido, pero por lo común es quístico, y su tamaño varía entre el de una uva y el de una naranja. Desde el punto de vista histológico es benigno, pero su gran crecimiento, con las consiguientes anomalías funcionales, la alteración de estructuras vecinas y la alta tasa de recidiva lo convierten en un tumor de consecuencias clínicas graves. Su localización habitual es supraselar, si bien algunos pueden extenderse hacia el tercer ventrículo, hacia el *clivus* o al interior de la silla turca. Su presentación clínica en la infancia suele ser en forma de alteraciones neurológicas, fundamentalmente cefalea, vómitos y papiloedema. Las alteraciones visuales acompañadas de retraso de crecimiento, pubertad retrasada y diabetes insípida son menos frecuentes. El diagnóstico por imagen permite su localización, por lo general en estado calcificado. El tratamiento del craneofaringioma es la resección quirúrgica más completa posible, intentando preservar las estructuras circundantes. En la práctica, este objetivo rara vez se consigue, por lo que la terapia habitual consiste en la cirugía seguida de radioterapia. En determinados centros se utiliza la administración intracavitaria estereotáxica de isótopos β, o quimioterapia.

Tabla 15-2 Manifestaciones no endocrinológicas de las enfermedades hipotalámicas

Alteraciones de la alimentación y fluidos
Anorexia
Hiperfagia
Adipsia
Potomanía
Hipo- o hipernatremia
Alteraciones neurológicas
Manifestaciones oftalmológicas
Alucinaciones
Hipersexualidad
Apatía
Cambios de humor, ira
Manifestaciones psicóticas
Alteraciones del comportamiento
Pérdida de memoria
Alteraciones del sueño
Somnolencia
Desorientación temporoespacial
Alteraciones autonómicas
Hiper- o hipotermia
Variaciones en la temperatura corporal
Sudoración
Alteraciones esfinterianas
Variaciones en el ritmo cardíaco

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

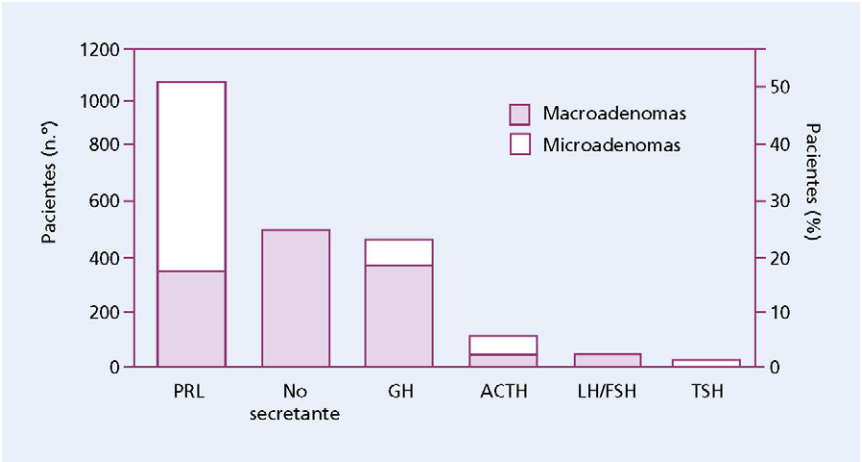


Figura 15-7 Frecuencia de los distintos tumores hipofisarios en número y porcentaje de pacientes, y proporción de ellos que se presenta como microadenoma. (Modificada a partir de datos del estudio epidemiológico europeo sobre tumores hipofisarios, de B. Ambrosi y G. Faglia, 1991.)

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida que afecta generalmente a adultos jóvenes con infiltrados pulmonares, en la piel o en los ojos. Cuando la enfermedad se localiza exclusivamente en el SNC, el diagnóstico es muy complejo, y puede ser de ayuda la detección en el líquido cefalorraquídeo de cifras elevadas de enzima de conversión de la angiotensina. La historia natural de la sarcoidosis es muy variable; así, en ocasiones se produce la curación espontánea y en general hay lesiones permanentes. Cuando afecta al SNC, el hipotálamo es una de las localizaciones preferidas, al igual que la hipófisis y el tercer ventrículo. En el 35% de los casos existe diabetes insípida y, con menos frecuencia, hiperprolactinemia, hipotiroidismo e hipogonadismo, en ocasiones acompañados de síntomas neurológicos. El tratamiento estándar con glucocorticoides no proporciona resultados brillantes.

TUMORES HIPOFISARIOS

Epidemiología

En autopsias no seleccionadas y en RM de sujetos normales, la presencia de tumores hipofisarios, generalmente microadenomas, es del 10%, una cifra elevada si se tiene en cuenta que los portadores no presentaron manifestaciones clínicas. La prevalencia de los tumores hipofisarios es de 70-80 por 100 000 habitantes, con una incidencia de 4 pacientes nuevos por 100 000 habitantes y por año. Pueden manifestarse a cualquier edad, si bien su frecuencia es mayor entre 40 y 50 años. Los prolactinomas aparecen con mayor frecuencia a los 20-30 años y representan más del 50% de los adenomas hipofisarios (fig. 15-7); le siguen en frecuencia los secretores de GH, los no funcionantes y los secretores de ACTH. Los tumores productores de TSH y los gonadotropinomas son excepcionales. Los prolactinomas son más frecuentes en la mujer que en el varón y, en los microprolactinomas, la proporción mujer/varón es de 20:1. Para los tumores productores de ACTH dicha proporción es 8:1.

Etiopatogenia

Se ha postulado que los adenomas hipofisarios se originarían por una mutación celular que se vería favorecida por la acción hormonal hipotalámica. La presencia de formaciones granulomatosas o de metástasis de otros tumores responde a la patogenia de estos procesos y la hipofisitis linfocitaria es una enfermedad autoinmunitaria.

Anatomía patológica

Los tumores hipofisarios son prácticamente siempre adenomas y la presencia de sarcomas, carcinomas o lesiones metastásicas es excepcional. Los adenomas hipofisarios se clasifican de acuerdo con la hormona o las hormonas secretadas o detectadas en el tejido por inmunohistoquímica. De particular interés en el estudio de un tumor hipofisario son datos como invasión macroscópica, alta actividad mitótica, densidad de granulación al microscopio electrónico, marcadores de proliferación celular y de oncogenes supresores, todos ellos correlacionados con la agresividad tumoral y menor capacidad de curación. El diagnóstico de carcinoma hipofisario sólo se hace en presencia de metástasis.

Clasificación

Los tumores hipofisarios pueden clasificarse según su capacidad secretora o no secretora (tumores funcionantes o no funcionantes). Los funcionantes se clasifican de acuerdo con el cuadro clínico específico que causan, mientras que se consideran no funcionantes aquellos que no segregan hormona alguna o lo hacen en una tasa clínicamente indetectable o en formas moleculares sin acción biológica. En la clínica, además de por su funcionalismo secretor, los tumores hipofisarios se clasifican según su tamaño en macroadenomas (1 cm o más de diámetro) o microadenomas (menos de 1 cm de diámetro) y, de acuerdo con su capacidad para perforar la pared ósea de la silla o extenderse fuera de la duramadre, en invasivos o no invasivos (fig. 15-8). La clasificación más moderna en cinco etapas se basa en los criterios de Kovacs et al. (1996) e implica una aproximación que comprende: actividad endocrina, datos de imagen radiológica o quirúrgica, histología, inmunocitoquímica y ultraestructura (tablas 15-3 y 15-4).

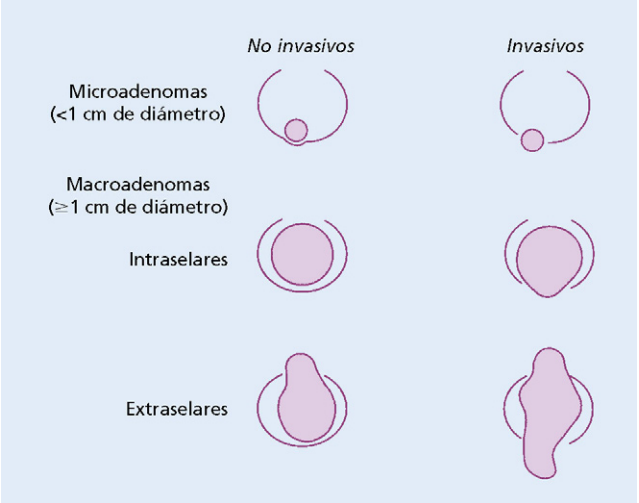


Figura 15-8 Clasificación clínica de los tumores hipofisarios en relación con su tamaño y la alteración o no de la silla turca.

Tabla 15-3 Clasificación funcional de los tumores adenohipofisarios

Con hiperfunción endocrina debida al tumor hipofisario
Aumento de la producción de GH: acromegalia/gigantismo
Aumento de la producción de PRL: prolactinomas e hiperprolactinemias secundarias a otros tumores hipofisarios
Aumento de la producción de ACTH: enfermedad de Cushing
Aumento de la producción de TSH: hipertiroidismo secundario
Aumento de la producción de gonadotropinas: producción de LH y FSH con o sin subunidad α
Aumento de la producción de varias hormonas

Clínicamente no funcionantes

Con estado funcional no determinado

Hiperfunción endocrina debida a fuentes ectópicas
Acromegalia por producción ectópica de GH-RH (hiperplasia/adenoma)
Enfermedad de Cushing por producción ectópica de CRH (hiperplasia/adenoma)

ACTH: hormona corticotropa; CRH: hormona hipotalámica liberadora de ACTH; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona del crecimiento; GH-RH: hormona hipotalámica liberadora de GH; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; TSH: hormona tirotropa.

Tabla 15-4 Clasificación de los tumores adenohipofisarios, según datos de las técnicas de imagen o quirúrgicos

Según su localización
Intraselares
Extraselares
Ectópicos (muy raros)

Según su tamaño
Microadenomas (< 1 cm)
Macroadenomas (≥ 1 cm)

Según su patrón de crecimiento
Expansivos
Claramente invasivos (de duramadre, hueso, nervios y cerebro)
Metastatizantes (craneoespinales o sistémicos)

Tabla 15-5 Presentación clínica de los tumores hipofisarios

Alteraciones neurológicas
Manifestaciones de crecimiento de masa intracraneal
Manifestaciones oftalmológicas
Alteraciones del comportamiento

Alteraciones endocrinológicas
De hiperfunción por hiperproducción de:
GH: acromegalia y gigantismo
PRL: hiperprolactinemia
ACTH: enfermedad de Cushing
TSH: hipertiroidismo secundario
LH/FSH: secreción inadecuada de gonadotropinas
De hipofunción:
Manifestaciones variables de hipopituitarismo
Diabetes insípida
De hiperfunción e hipofunción

ACTH: hormona corticotropa; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona del crecimiento; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; TSH: hormona tirotropa.

Cuadro clínico

La forma de presentación clínica de los tumores hipofisarios se debe a sus manifestaciones endocrinológicas o neurológicas (tabla 15-5). En general, los tumores hipotalámicos y los macroadenomas hipofisarios se manifiestan por las alteraciones neurológicas, y los microadenomas hipofisarios lo hacen por sus signos y síntomas endocrinos. Los adenomas no secretores se diagnostican cuando la masa intracraneal origina sintomatología neurológica o bien de forma casual.

Las manifestaciones endocrinológicas se estudian en los apartados correspondientes, pero debe recordarse que, además de una hiperfunción hormonal generada por el adenoma, la compresión del resto de la hipófisis por el tumor puede generar cuadros de hipopituitarismo o cuadros combinados de hiper- e hipofunción de los diferentes ejes. La cefalea, generalmente frontal y, a veces, supraorbitaria, es el síntoma neurológico más común de los tumores hipofisarios que se recoge en más de la mitad de los pacientes. Se cree que se debe a la compresión que ejerce el tumor sobre la duramadre y otras estructuras pero, dado que en algunos pacientes el dolor no cede tras la exéresis tumoral, la cefalea debe tener una causa diferente.

Especial relevancia tienen los signos neurooftalmológicos que se presentan cuando, en su crecimiento, la neoplasia afecta a estructuras extraselares. El cuadro más frecuente consiste en una cuadrantanopsia bitemporal superior, que si continúa progresando se convierte en una hemianopsia bitemporal. La alteración de las fibras maculares disminuye la agudeza visual central. Los tumores hipofisarios que se expanden rápidamente causan escotomas centrales. La evaluación de los campos visuales por inspección no es suficientemente precisa, por lo que se debe complementar mediante campimetría, por el sistema habitual de la perimetría de Goldman o por la actualmente más precisa perimetría asistida por ordenador. La extensión lateral del adenoma con invasión del seno cavernoso puede afectar a los pares craneales III, IV y VI, para ocasionar ptosis palpebral, midriasis, oftalmoplejía y diplopía.

Raras veces el crecimiento de un tumor hipotálamo-hipofisario es tan extenso que ocasiona signos de hipertensión intracraneal grave. No obstante, puede bloquear el agujero de Monro y causar hidrocefalia con afección hipotalámica (v. tabla 15-5). Se han descrito raros casos en los que el crecimiento tumoral hacia el lóbulo temporal provocó convulsiones y otros con crecimiento frontal que causaron cambios en la personalidad. Cuando el crecimiento invasivo es hacia abajo, la rotura del suelo de la silla turca y la invasión del seno esfenoidal pueden ocasionar rinolicuorrea persistente e incluso presentación nasofaríngea del tumor.

La necrosis isquémica o la hemorragia intratumoral aguda causan una sintomatología especialmente dramática, consistente en cefalea intensa de comienzo súbito, pérdida de visión, desorientación, hipotensión e hipertermia, en algunos casos asociadas a desvanecimiento, coma y alteraciones cardiovasculares. Este proceso, denominado apoplejía hipofisaria, entraña riesgo elevado de pérdida de la visión e incluso riesgo vital y exige una intervención médica o quirúrgica inmediata para descomprimir la zona. Como secuela puede quedar una silla turca vacía.

Carcinomas hipofisarios

Es raro que los tumores hipofisarios produzcan metástasis, tanto en el SNC como fuera de él. La presentación inicial no permite distinguir un carcinoma de los frecuentes adenomas hipofisarios de comportamiento benigno. Una vez que se ha producido la metastatización del tumor, no existe tratamiento curativo y la radioterapia es solamente paliativa.

Diagnóstico

La presencia de un tumor hipotálamo-hipofisario puede sospecharse por las alteraciones endocrinológicas de hiperfunción o hipofunción hormonal o por la sintomatología neurológica. El diagnóstico debe orientarse en cuatro etapas: a) hormona que secreta el adenoma o si es no secretor; b) estado del resto de las hormonas hipofisarias como resultado de la compresión; c) manifestaciones neurológicas del tumor, y d) técnicas de imagen para visualizar el tumor, localizar y precisar su extensión y determinar la afección de estructuras próximas.

Para los estudios de la función endocrina, véanse los apartados correspondientes.

La técnica de imagen más sensible para el diagnóstico de las alteraciones tumorales del área hipotálamo-hipofisaria es la RM (fig. 15-9 A y B), que ha desplazado a todas las utilizadas previamente. La angiografía se emplea sólo para identificar los aneurismas carotídeos que

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

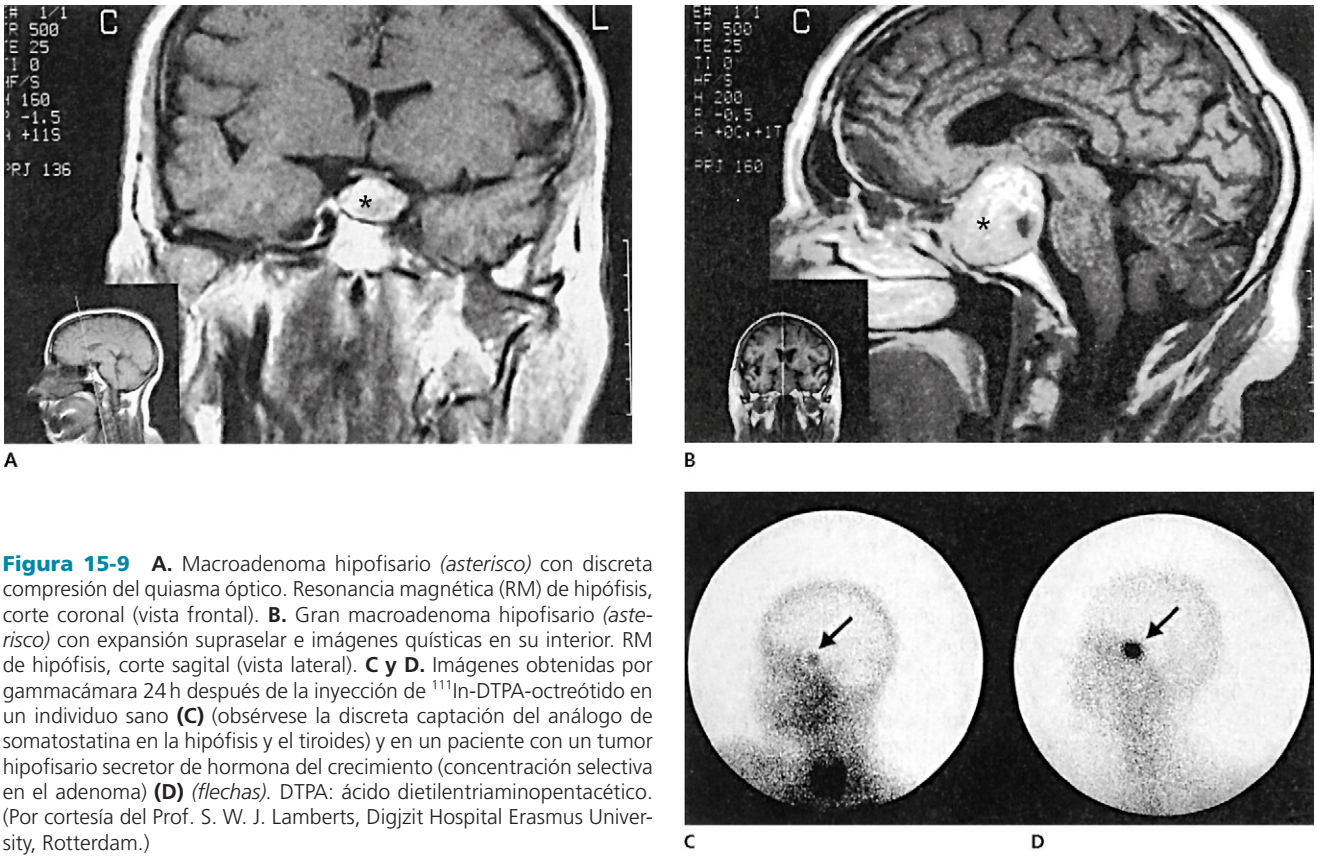


Figura 15-9 **A.** Macroadenoma hipofisario *(asterisco)* con discreta compresión del quiasma óptico. Resonancia magnética (RM) de hipófisis, corte coronal (vista frontal). **B.** Gran macroadenoma hipofisario *(asterisco)* con expansión supraselar e imágenes quísticas en su interior. RM de hipófisis, corte sagital (vista lateral). **C y D.** Imágenes obtenidas por gammacámara 24 h después de la inyección de ^{111}In-DTPA-octreótido en un individuo sano **(C)** (obsérvese la discreta captación del análogo de somatostatina en la hipófisis y el tiroides) y en un paciente con un tumor hipofisario secretor de hormona del crecimiento (concentración selectiva en el adenoma) **(D)** *(flechas).* DTPA: ácido dietilentriaminopentacético. (Por cortesía del Prof. S. W. J. Lamberts, Digjzit Hospital Erasmus University, Rotterdam.)

pueden remedar un adenoma hipofisario. El poder resolutivo de la RM permite detectar adenomas de menos de 4 mm directamente o a través de signos indirectos. Además, permite establecer el grado de extensión supraselar o infraselar de un adenoma y la posible afección de áreas paraselares, diferenciando asimismo los agrandamientos debidos a adenoma de los ocasionados por la silla turca vacía. La RM también es capaz de poner de manifiesto masas hipotalámicas y de evaluar las estructuras vasculares próximas.

La presencia de tumores hipofisarios con abundantes receptores para somatostatina, propiedad que no es exclusiva de los adenomas secretores de GH, ha llevado en los últimos años al desarrollo del *octreoscan,* técnica que se basa en la administración de un análogo de la somatostatina (octreótido) con alta afinidad por el receptor, acoplado a un isótopo, ^{123}I o ^{111}In, y la ulterior realización de un rastreo convencional con gammacámara. Junto a la información morfológica (fig. 15-9 C y D), esta técnica proporciona información con potencialidad terapéutica e indica que el tumor detectado puede responder positivamente al tratamiento con análogos de somatostatina. No se tiene suficiente experiencia aún del uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el estudio de tumores hipofisarios.

Tratamiento

El tratamiento de los tumores hipofisarios persigue los siguientes objetivos: a) eliminar el adenoma o evitar su futuro crecimiento; b) preservar la visión; c) eliminar la hipersecreción hormonal; d) corregir la posible hipofunción hormonal asociada, y e) evitar la recurrencia del tumor. Para alcanzar estos objetivos se dispone de las siguientes modalidades terapéuticas: médica, quirúrgica y radioterápica. La terapia médica es bastante específica y se estudiará cuando se aborden las diversas entidades clínicas.

Para el tratamiento quirúrgico de los adenomas hipofisarios se emplea fundamentalmente la vía transesfenoidal, que ha desplazado a la transcraneal; utiliza microcirugía, técnicas de ampliación de imagen y, en la actualidad, métodos de endoscopia. Su eficacia es de casi el 50% para los microadenomas y alta para los macroadenomas, aunque disminuye a medida que aumenta el tamaño del adenoma. El empleo de la endoscopia en la intervención quirúrgica transesfenoidal es la innovación más reciente. Para el tratamiento de los tumores hipofisarios, la utilización del endoscopio reduce notablemente las molestias de los pacientes, permite la extirpación completa de los macroadenomas con extensión extraselar (con elevado porcentaje de remisión clínica y en las neuroimágenes), reduce el daño en el tejido hipofisario normal, el tiempo postoperatorio y la tasa de complicaciones relacionadas con la vía de acceso quirúrgica.

La radioterapia se emplea en pacientes con recidiva o restos tumorales tras la intervención quirúrgica. En manos expertas, su eficacia es alta y presenta pocas complicaciones. Sus principales problemas son el largo tiempo que debe transcurrir hasta que sus efectos comienzan a ser evidentes y el hipopituitarismo de extensión variable que, con los años, se desarrolla en una gran proporción de los casos. En la actualidad, el empleo de la radioterapia con acelerador lineal y control estereotáxico concentra con notable precisión los haces en el punto deseado y permite la administración de dosis altas en tratamientos únicos con ínfimo daño colateral. La asociación observada entre radioterapia previa y aumento de mortalidad vascular cerebral ha llevado a una limitación en su uso.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bernabéu I, Marazuela M, Casanueva FF. Pituitary anatomy and physiology. En: Wass JAH, Shalet SM, edits. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford: Oxford University Press, 2010.

Kovacs K, Scheithauer BW, Horvathe G, Lloyd RV. The World Health Organization classification of adenhohypophysial neoplasms. A proposed five-tier scheme. Cancer 1996; 78: 502-510.

Melmed S. The Pituitary. 3.ª ed. Los Angeles: Cedars-Sinai Medical Center, 2011.

ENFERMEDADES DE LA ADENOHIPÓFISIS

ENFERMEDADES POR HIPERFUNCIÓN ADENOHIPOFISARIA

Hipersecreción de hormona del crecimiento. Acromegalia y gigantismo*

Concepto

La acromegalia es una enfermedad producida por la hipersecreción crónica e inapropiada de GH que se inicia después del cierre de los cartílagos de conjunción. Cuando el aumento de secreción acontece mientras estos permanecen abiertos se origina el *gigantismo,* que lleva siempre asociados algunos rasgos de acromegalia. Aunque el conocimiento de la enfermedad, sobre todo en la variedad «gigantismo», es muy antiguo, fue Pierre Marie en 1886 quien acuñó el término «acromegalia». La morbilidad del proceso es causada tanto por la hipersecreción de GH como por el efecto de masa del tumor. En general, la acromegalia se desarrolla muy lentamente. Su incidencia es de 3 a 3,3 nuevos casos por millón de habitantes y año y su prevalencia, de 40 a 70 casos por millón de habitantes. El gigantismo, mucho más raro, constituye entre el 2% y el 5% en las grandes series de la enfermedad.

Etiología y anatomía patológica

La acromegalia es producida en el 99% de los casos por un tumor hipofisario secretor de GH. La tabla 15-6 resume las causas de acromegalia. Los *adenomas hipofisarios* productores de GH, exclusivamente o en asociación con otras hormonas, constituyen aproximadamente el 30% de los tumores de la hipófisis. Son en general macroadenomas e intraselares y, con menos frecuencia, expansivos. Cuando son pequeños se sitúan lateralmente, donde se concentra la mayoría de las células productoras de GH en la hipófisis normal. Mediante estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales es posible establecer la siguiente clasificación anatomoclínica de estos adenomas:

- *Adenomas productores de GH exclusivamente:* pueden ser densa o escasamente granulados. Ambos tipos se consideran variantes del mismo tumor pero su conducta biológica es diferente. Habitualmente, los pacientes con adenomas densamente granulados son de más edad, muestran una acromegalia de larga evolución y su tumor permanece confinado en la silla turca; los escasamente granulados se presentan en pacientes más jóvenes, crecen con más rapidez y tienen mayor tendencia a la invasión y a la recidiva; en definitiva, son más agresivos.
- *Adenomas mixtos productores de GH y PRL:* se trata de tumores bimorfos, compuestos por dos células estructural y funcionalmente diferentes, lactotropas y somatotropas. Su inmunorreactividad es positiva para GH y PRL.
- *Adenomas mamosomatotropos:* son raros. Están constituidos por un solo tipo de células (monomorfos). Cursan con acromegalia y la hiperproducción de PRL tiene poca traducción clínica.
- *Adenomas acidófilos de células tronco:* son también raros. Producen GH y PRL (bihormonales y unicelulares). Son agresivos e invasores y se presentan con clínica de afección local e hiperprolactinemia.
- Adeno*mas plurihormonales con producción de GH:* coexpresan diversas combinaciones de productos hormonales. Representan el 10%-15% de los adenomas operados y son incluso más frecuentes en estudios autópsicos. La mayoría de estos adenomas produce GH y PRL y una glucoproteína completa o su subunidad.
- *Carcinomas hipofisarios productores de GH:* son muy raros. Para su diagnóstico se requiere la presencia de metástasis a distancia. Las características citológicas y la invasividad y agresividad locales, por grandes que sean, no indican con certeza la malignidad del tumor. Los lugares más frecuentes de metástasis son las meninges, el hígado, los huesos y los ganglios linfáticos.
- *Adenomas ectópicos productores de GH:* se originan exclusivamente en aquellas áreas en las que, por las características del desarrollo embriológico, pueden persistir restos de células anterohipofisarias (faringe, ducto faríngeo intraesfenoidal y *pars tuberalis*). Son tumores con baja actividad proliferativa (Ki 67 inferiores al 3%), aunque se han observado índices más altos en los invasores y especialmente en los carcinomas. La presencia de cambios oncocíticos también se ha relacionado con mayor agresividad.
- *Tumores extrahipotálamo-hipofisarios productores de GH:* aunque se ha identificado GH, mediante estudios bioquímicos, inmunohistoquímicos y de cultivo celular, en algunos tumores, es rarísima la acromegalia por producción heterotópica de GH en un tumor, generalmente neuroendocrino del intestino superior. En uno de los dos casos descritos el tumor producía también GH-RH.
- *Hiperplasia primaria de células productoras de GH:* se define como aumento del número de células productoras de GH, de características no tumorales. Es extremadamente rara como lesión primaria y los casos descritos se deben muy probablemente a la producción ectópica de GH-RH en la época en que esta entidad no era conocida. El diagnóstico morfológico de hiperplasia es difícil, ya que es preciso analizar numerosos cortes, enjuiciar las características celulares de la lesión y del parénquima que la rodea y estudiar pormenorizadamente la conservación o ausencia de la red de reticulina.
- *Acromegalia debida a hiperproducción de GH-RH:* de los tumores productores de GH-RH, unos asientan en la región hipotálamo-hipofisaria y otros en el resto de la economía. Las principales causas hipotalámicas de hiperproducción de GH-RH son el hamartoma neuronal hipotalámico y el coristoma neuronal adenohipofisario. Ambos se consideran lesiones malformativas que anteceden y, posiblemente, inducen el desarrollo del adenoma hipofisario. El proceso pasa presumiblemente por un estadio previo de hiperplasia somatotropa. Las fuentes ectópicas (extrahipotálamo-hipofisarias) de GH-RH abarcan una gran variedad de tumores (carcinoides, tumores pancreáticos, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides). Producen hiperplasia somatotropa, con elevación de GH y aumento de la silla turca que sugiere la presencia de un adenoma hipofisario y la histología evidencia una hiperplasia de células somatotropas. La resección de la fuente ectópica de GH-RH cura el cuadro.

Tabla 15-6 Causas de hipersomatotropinismo

Secreción excesiva de GH
Hipofisaria
Adenoma productor de GH, densamente granulado
Adenoma productor de GH, escasamente granulado
Adenoma mixto de GH y PRL
Adenoma mamosomatotropo
Adenoma acidófilo de célula troncal
Adenoma plurihormonal
Hiperplasia somatotropa
Carcinoma productor de GH
Tumor hipofisario ectópico (seno esfenoidal o parafaríngeo)
Tumor extrahipofisario productor de GH
Secreción excesiva de GH-RH
Tumores hipotalámicos (eutópica)
Gangliocitoma-hamartoma-coristoma
Tumores extrahipotalámicos (ectópica)
De islotes pancreáticos
Carcinoide (bronquial, intestinal, tímico)
Feocromocitoma
Carcinoma de pulmón (células pequeñas)
Carcinoma medular de tiroides
Adenoma adrenal
Acromegaloidismo

GH: hormona del crecimiento; GH-RH: hormona hipotalámica liberadora de GH; PRL: prolactina.

Patogenia

La patogenia de los tumores hipofisarios productores de GH es, en gran medida, desconocida. Teóricamente podrían originarse a consecuencia de un defecto primario de la célula somatotropa, una alteración en el

*T. Lucas Morante

SECCIÓN II

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 15-7 Genes implicados en la patogénesis de los adenomas hipofisarios

GEN	FUNCIÓN	ESPECIFICIDAD PARA ADENOMA SOMATOTROPO
GNAS	Oncogén	Especificidad relativa
AIP	Supresor tumoral	Especificidad relativa
MEN 1	Supresor tumoral	Inespecífico
PRKARIA	Supresor tumoral	Inespecífico
H-RAS	Oncogén	Inespecífico
CCNB2	Ciclina	Inespecífico
CCND1 (ciclina D1)	Oncogén	Inespecífico
HMGA2	Oncogén	Inespecífico
FGFR4 (receptor 4 de FGF)	Oncogén	Inespecífico
PTTG (Pituitary tumor-transforming protein)	Securin	Inespecífico
Rb	Supresor tumoral	Inespecífico
CDKN1B	Inhibidor de CDK	Inespecífico
GADD45G	Inhibidor de la proliferación	Inespecífico
MEG3	Inhibidor de la proliferación	Inespecífico

CDK: cinasa dependiente de ciclina.

control hipotalámico de la secreción de GH o una combinación de ambos procesos. Existen observaciones clínicas y estudios experimentales que apoyan las diversas teorías. La hiperestimulación no controlada de las células hipofisarias por hormonas hipotalámicas puede originar un adenoma hipofisario que, casi siempre, será de origen monoclonal. Algunos oncogenes participan en el desarrollo de adenomas secretores de GH como el *GSP,* productor de una mutación puntual en la cadena α de la proteína Gs, que conlleva activación permanente del sistema adenilatociclasa de la GH. También se ha descrito la pérdida funcional de oncogenes supresores como la mutación 11q13 en los adenomas hipofisarios de la neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1 y hoy demostrada en algunos adenomas esporádicos.

El gen *PTTG (pituitary tumor transforming gene),* que induce estimulación de factores de crecimiento y angiogénesis ha sido implicado también en el desarrollo de adenomas hipofisarios. Estudios experimentales y ocasionalmente observaciones clínicas han involucrado a otros muchos genes, a disruptores del ciclo celular y a mecanismos epigenéticos en el desarrollo de adenomas hipofisarios (tabla 15-7). La teoría de la tumorogénesis en dos estadios armoniza las hipótesis hipotalámica e hipofisaria. La iniciación (modificación irreversible del DNA de la somatotropa por un estímulo iniciador corto) podría llevarse a cabo por irradiación, mutación espontánea, infección vírica, MEN o síndrome de Albright y la promoción (estímulo lento y reversible) podría deberse a GH-RH, péptido intestinal vasoactivo (VIP) o déficit de somatostatina. Una vez completadas la iniciación y la promoción, la célula somatotropa se multiplicaría para originar una lesión proliferativa focal y potencialmente un adenoma, aunque también puede regresar a la normalidad desde la fase proliferativa.

Fisiopatología

La causa del síndrome acromegálico es la producción excesiva de GH en forma crónica y muy prolongada. La tasa de secreción en 24 h está aumentada y, aunque muy atenuados, se conservan el carácter pulsátil y el pico nocturno. El control hipotalámico sobre la secreción de GH persiste en grado variable y la dinámica de su secreción es anómala. La secreción aumentada de GH ocasiona una elevación en las concentraciones circulantes de IGF-I. La cantidad de GH secretada es muy variable de un paciente a otro, y el grado de afección clínica depende tanto de dicha secreción como de la sensibilidad individual de los tejidos periféricos a la GH. La acción de GH e IGF-I provoca un crecimiento de las partes acras del esqueleto y de todos los tejidos blandos. La acción antiinsulínica de la GH ocasiona alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado con agravamiento de una diabetes mellitus preexistente o su aparición. La compresión del tallo hipofisario por el adenoma puede causar una discreta hiperprolactinemia, en ocasiones atribuida erróneamente a un tumor mixto secretor de GH y PRL. Por último, la compresión tumoral sobre la hipófisis sana puede provocar grados variables de hipopituitarismo.

Tabla 15-8 Cuadro clínico de la acromegalia

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	PORCENTAJE
Crecimiento acro y aumento de tejidos blandos	100
Hiperhidrosis	82
Cefalea	70
Neuropatía periférica (parestesias, túnel carpiano)	65
Diabetes mellitus e intolerancia hidrocarbonada	60
Manifestaciones cardiovasculares	34
Hipertensión arterial	32
Bocio	32
Alteraciones menstruales	87
Disminución de la libido e impotencia	46
Alteraciones de los campos visuales	25
Galactorrea	20

Cuadro clínico

La acromegalia comienza habitualmente de una manera insidiosa con cambios muy progresivos que frecuentemente pasan desapercibidos para el paciente y las personas próximas. La edad de comienzo suele ser entre la tercera y quinta década. Las manifestaciones clínicas se resumen en la tabla 15-8 y derivan del aumento de secreción de GH y del crecimiento tumoral hipofisario con la posibilidad de compresión de estructuras vecinas y del propio tejido hipofisario sano. Al estar cerrados los cartílagos de conjunción cuando comienza la hipersecreción de GH en la acromegalia, no existe la posibilidad de crecimiento longitudinal, para originarse un aumento de tejidos blandos inicialmente y de las porciones extremas del esqueleto después.

Nariz, labios, orejas, lengua, manos, pies, mandíbula, arcos superciliares y cigomáticos experimentan un crecimiento progresivo, para dar lugar al aspecto facial característico (fig. 15-10) con engrosamiento y tosquedad de los rasgos, prognatismo, maloclusión dentaria, diastema y aumento de manos, pies y cabeza. El grosor de la piel aumenta. El estudio cuantitativo de este aumento de tejidos blandos se realiza midiendo el volumen de las manos, la almohadilla plantar, el anillo o el pliegue cutáneo. Todos los métodos muestran una amplia superposición entre acromegálicos y sujetos normales y los índices se correlacionan pobremente con las concentraciones de GH y algo mejor con las de IGF-I. Existe hipersudoración importante y la piel se vuelve aceitosa por hipersecreción sebácea. Aparecen fibromas cutáneos, *moluscum pendulum* o acrocordones. En la mujer, hay hirsutismo sin masculinización por hipercrecimiento del pelo y acné en los individuos más jóvenes. Tras el tratamiento efectivo se produce una regresión de los tejidos blandos, con persistencia de las deformidades óseas.

Los pacientes acromegálicos presentan frecuentemente problemas respiratorios, se producen apneas durante el sueño hasta en el 60% de los casos, fundamentalmente por obstrucción de las vías aéreas superiores; aunque en un pequeño número, la apnea, sorprendentemente, tiene un origen central. Durante los períodos de apnea son frecuentes las arritmias cardíacas. La voz se hace más profunda por aumento de las estructuras laríngeas y los senos paranasales. La astenia, la debilidad muscular y el cansancio fácil son quejas habituales; en el 50% de los casos se muestra miopatía proximal. Los nervios periféricos pueden resultar comprimidos por el crecimiento de los tejidos blandos. El síndrome del túnel carpiano está presente en el 30% al 50% de los acromegálicos. La depresión es común entre estos pacientes, que aquejan también disminución de la iniciativa y espontaneidad, apatía, malhumor e hipersomnia.

Las vísceras experimentan un aumento generalizado. Es frecuente que se desarrolle un bocio multinodular, en general no tóxico, y más infrecuentemente se produce hipertiroidismo. La hipertensión arte-

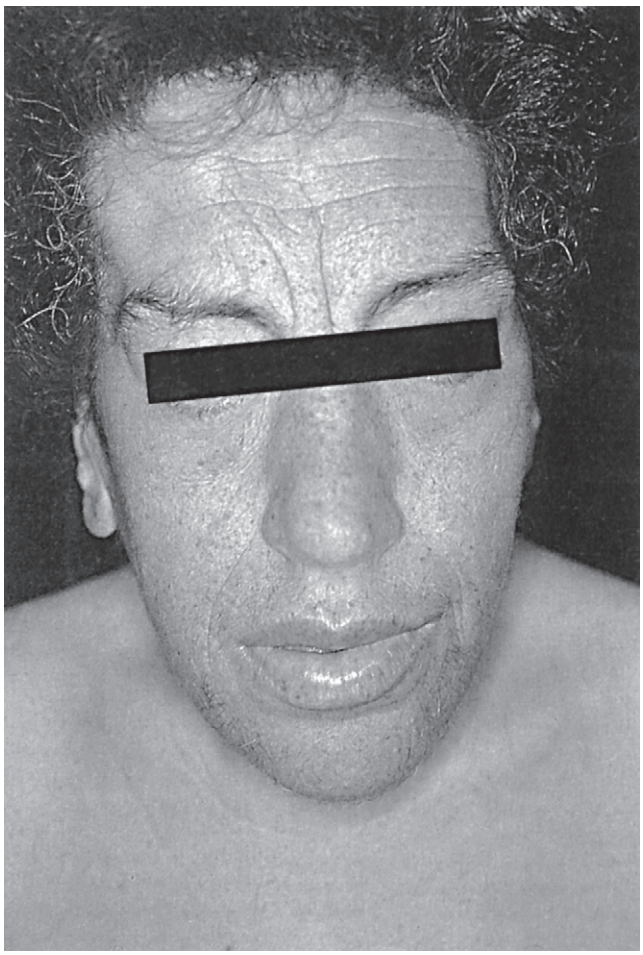


Figura 15-10 Manifestaciones físicas de la acromegalia.

rial es de 2 a 3 veces más frecuente que en la población general. Los mecanismos implicados en el desarrollo de la hipertensión no son del todo conocidos, si bien se sabe que la GH retiene sodio. Alrededor de un tercio de los acromegálicos tiene problemas cardíacos. Los estudios ecocardiográficos muestran hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo e hipertrofia septal asimétrica que, en algunas publicaciones, se relacionan con el tiempo de evolución de la acromegalia, aunque no con las concentraciones de GH ni de IGF-I. El ECG es anormal en el 50% de los pacientes, con alteraciones del segmento ST y de la onda T, signos de hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de la conducción (bloqueo de rama).

Las pruebas de función miocárdica evidencian una disminución del tiempo de eyección de ventrículo izquierdo y un aumento del período de preeyección. A pesar de todo, sólo el 15%-20% de los acromegálicos presenta sintomatología cardíaca consistente en enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias. Cuando existe fallo cardíaco, el control de la acromegalia mejora drásticamente la situación. Entre el 25% y el 60% de los acromegálicos presenta alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, aunque sólo un 10%-20% tiene diabetes clínica franca. Las concentraciones de insulinemia suelen ser elevadas y existe insulinorresistencia. Las articulaciones están afectadas casi sistemáticamente, se produce hipercrecimiento de los huesos periarticulares, hipertrofia sinovial y de los cartílagos articulares, la articulación se hace inestable y da lugar a artralgias, degeneración artrósica y episodios de artritis. Es característica la cifosis dorsal. Varios estudios demuestran un aumento de incidencia de pólipos intestinales y cáncer de colon, lo que obliga a realizar colonoscopias, especialmente en mayores de 50 años con enfermedad activa. Estos adenomas no suelen ser muy grandes, ya que la clínica originada por la hipersecreción de la hormona hace que se diagnostiquen antes de que se desarrollen fenómenos compresivos. Cuando estos existen, lo más común es una afección de la vía óptica, con cuadrantanopsia o hemianopsia bitemporal. Mucho más raramente, una expansión lateral produce afección de los pares craneales III, IV o VI o una inferior, rinorraquia.

La participación hipotalámica con diabetes insípida y lesión de centros vegetativos es muy rara, al igual que la hipertensión intracraneal y el papiledema. La cefalea es más frecuente en la acromegalia que en el resto de los tumores hipofisarios; se han implicado en ella mecanismos relacionados con la hipersecreción de GH distintos al clásico de distensión del diafragma sellar. La insuficiencia anterohipofisaria por compresión tumoral es rara y se produce exclusivamente en los adenomas grandes. La reserva afectada en primer lugar es la de gonadotropinas. La sintomatología en la esfera gonadal es muy frecuente (alteraciones menstruales en la mujer y disminución de potencia y libido en el varón). Estas manifestaciones se deben fundamentalmente a la hiperprolactinemia, cuando existe, o a las concentraciones, muy elevadas, de GH. Ocasionalmente se encuentra galactorrea en la mujer. En la radiografía de cráneo, aparte de los hallazgos selares, destacan aumento del díploe con hiperostosis frontal interna, hiperneumatización del hueso frontal con aumento de sus senos paranasales y prominencia de los arcos superciliares y prognatismo. En la de manos existe aumento del grosor de los tejidos blandos, engrosamiento de los extremos de las falanges distales en penacho o cabeza de flecha y posiblemente un incremento del número de sesamoideos. En el pie, además de las alteraciones óseas es característico el engrosamiento de la almohadilla plantar.

En el gigantismo, la hipersecreción de GH acontece cuando aún están abiertos los cartílagos de conjunción, por lo que se produce una importante aceleración del crecimiento lineal. La talla suele encontrarse más de tres desviaciones estándar por encima de la media. El cuadro clínico acostumbra a ser de comienzo y progresión más rápidos y las concentraciones de GH, no muy altas. Existe casi siempre hipogonadismo asociado. La neuropatía periférica y la debilidad muscular pueden ser graves y el tumor es frecuentemente grande. En ocasiones, la acromegalia forma parte integrante del cuadro de MEN tipo 1. En este caso, casi siempre existe hiperparatiroidismo primario y, con menor frecuencia, tumor pancreático.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la acromegalia resulta fácil cuando la enfermedad está claramente establecida, aunque suele ser difícil en los estadios iniciales. Ello hace que su descubrimiento se retrase una media de 5 a 10 años desde el comienzo de la sintomatología. El examen retrospectivo de fotografías del paciente ayuda a establecer el inicio de la enfermedad. El *diagnóstico bioquímico* de acromegalia activa se basa en la demostración de la excesiva producción de GH y/o de las alteraciones en la dinámica de su secreción. En la práctica habitual, esto se lleva a cabo mediante la determinación de GH e IGF-I en condiciones basales y el estudio de la inhibición de la GH tras la sobrecarga oral de glucosa (SOG). En la acromegalia, la GH está elevada en condiciones basales, en general, ampliamente por encima de la normalidad; no obstante, el valor de esta determinación es limitado, ya que la concentración basal de GH puede estar elevada en muy variadas circunstancias e incluso en el sujeto normal (tabla 15-9); no obstante, concentraciones de GH inferiores a 0,4 µg/L con IGF-I normal excluyen acromegalia.

Sobrecarga oral de glucosa

La sobrecarga oral con 75 g de glucosa reduce, en el sujeto normal, la GH a valores muy bajos (media 0,09 ± 0,04 e intervalo 0,06-0,13 µg/L). Según el consenso diagnóstico actual, la GH debe descender a concentraciones inferiores a 1 µg/L a lo largo de la SOG para descartar acromegalia; no obstante, si se utilizan métodos ultrasensibles para la determinación de GH se deben exigir concentraciones inferiores a 0,4 µg/L. La sobrecarga oral de glucosa es el test más importante en la confirmación diagnóstica de la acromegalia, ya que es patológica en casi el 100% de los casos; no es, sin embargo, una prueba específica ya que puede observarse ausencia de inhibición en otras circunstancias (v. tabla 15-9).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 15-9 Situaciones con GH anormal sin acromegalia

GH basal elevada
Determinación realizada en condiciones basales no estrictas
Algunas mujeres normales
Toma de estrógenos
Toma de L-DOPA
Hipoglucemia concomitante
Anorexia nerviosa
Malnutrición
Estrés
Ausencia de inhibición tras SOG*
Anormalidad de la tolerancia hidrocarbonada
Fallo renal
Malnutrición calórico-proteica
Anorexia nerviosa
Síndrome de Turner
Porfiria aguda intermitente
Hepatopatía crónica
Período neonatal
Adolescentes (especialmente los altos)
Respuesta positiva al TRH
Adolescentes altos
Anorexia nerviosa
Depresión
Síndrome diencefálico
Porfiria
Insuficiencia renal

*Habitualmente cursan con GH (hormona del crecimiento) basal elevada.
SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Determinación de IGF I

La determinación de las concentraciones plasmáticas de IGF-I ha sido uno de los avances más importantes para el diagnóstico y la valoración de actividad de la acromegalia. Tiene las ventajas de la constancia de sus concentraciones plasmáticas frente a la variabilidad de las de GH y basta con efectuar una sola determinación basal. Sus inconvenientes estriban en que no es el producto directamente segregado por el tumor, su concentración está reducida en algunos procesos como la malnutrición, la diabetes o la insuficiencia renal y existe una mayor dificultad técnica y variabilidad en su determinación. A pesar de ello, su valor diagnóstico está claramente establecido y se correlaciona bien con las concentraciones de GH y la actividad clínica. Existen varios métodos de determinación de IGF-1 con importantes diferencias en los valores de normalidad. Mediante los métodos más habituales se consideran normales concentraciones séricas entre 70 y 400 μg/L. Las concentraciones de IGF-I varían fisiológicamente con la edad y el sexo, por lo que es recomendable establecer los intervalos de normalidad en cada laboratorio, atendiendo a estos parámetros. El diagnóstico de acromegalia activa se establece en presencia de IGF-I superior al límite alto de la normalidad del propio laboratorio, siempre ajustado a la edad y sexo del paciente.

Otras pruebas

Entre el 50% y el 70% de los pacientes con acromegalia activa responde con una elevación de GH a la administración intravenosa rápida de 400-500 μg de TRH, mientras que los individuos normales no responden. La positividad del test de TRH, aunque muy típica, no es específica de la acromegalia (v. tabla 15-9). La administración de LHRH (100 μg por vía intravenosa) provoca en la acromegalia una respuesta positiva de la GH, similar a la causada por el TRH, aunque en un porcentaje mucho menor de pacientes (15%-25%). Actualmente, ambas pruebas tienen poco interés diagnóstico. Los agonistas dopaminérgicos inducen un descenso en las concentraciones de GH en aproximadamente el 60% de los casos con acromegalia activa; dado que en el sujeto normal estos fármacos suponen un estímulo para la GH, el test puede tener interés ocasionalmente en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. La prueba de octreótido, que no es propiamente diagnóstica, se realiza habitualmente con administración de 50 o 100 μg del fármaco en inyección subcutánea y determinación después de la GH horaria durante 6 u 8 h. Permite clasificar a los acromegálicos en respondedores y no respondedores con vistas al tratamiento crónico, aunque según una mayoría de estudios, este test agudo no es un buen predictor de la respuesta al tratamiento crónico.

La determinación de GH-RH en plasma tiene interés si se sospecha una fuente ectópica del mismo. Se trata de una técnica difícil que se aplica excepcionalmente. La determinación de GH en orina podría ser un buen índice diagnóstico de acromegalia activa y de los resultados terapéuticos. La cuantificación es difícil y no ha alcanzado difusión en la clínica diaria. Los sujetos normales excretan entre 0,4 y 15 ng de GH/g de creatinina, mientras que los acromegálicos eliminan más de 40 ng. La dosificación de proteínas transportadoras de IGF-I, fundamentalmente IGFBP3, tiene escaso valor diagnóstico en la acromegalia. La determinación de la secreción integrada de GH en 24 h es un buen índice diagnóstico de acromegalia; sin embargo, requiere un muestreo continuo o muy frecuente cada 20 min, habitualmente con bomba de extracción, lo que ha impedido su difusión amplia. Se ha cuantificado también IGF-I en saliva, aunque su valor diagnóstico está por establecer.

Además del estudio de GH, se determinarán sistemáticamente las concentraciones de PRL, en condiciones basales. Entre un 20% y un 40% de los acromegálicos presenta hiperprolactinemia, que es la expresión de la cosecreción de esta hormona por el tumor o de fenómenos locales de compresión del tallo hipofisario. La reserva de hormona adrenocorticotropa, tirotropa y de gonadotropinas se estudiará mediante determinación de las concentraciones de las hormonas de las glándulas periféricas correspondientes (cortisol, tiroxina libre y esteroides gonadales). Debe descartarse la presencia de MEN de tipo 1 en casos con sintomatología sugestiva.

La RM es hoy la *técnica morfológica* de elección en el estudio de los tumores hipofisarios. De acuerdo con los hallazgos neurorradiológicos y con el objeto de evaluar los resultados quirúrgicos, la clasificación más habitual subdivide a los adenomas en localizados e invasores. Los localizados se subdividen en microadenomas y macroadenomas. Estos, a su vez, se clasifican en intraselares (grado II) e invasores, de grados III y IV, según la invasión sea focal o difusa. Es posible también tipificar la intensidad de la expansión supraselar en estadios A, B y C, así como las laterales. El octreoscan es útil exclusivamente para detectar el estado de los receptores de somatostatina del tumor y su probable respuesta al tratamiento con este fármaco y tiene especial valor en la localización de secreción ectópica de GH-RH. La tomografía por computador de emisión de fotones (SPECT) y la tomografía de emisión de positrones (PET) son dos técnicas de imagen en las que existe aún experiencia muy limitada. Ante la sospecha de tumor ectópico secretor de GH-RH, debe practicarse TC toracoabdominal, octreoscan, estudio digestivo, ecoendoscopia y arteriografía abdominal.

En la figura 15-11 se detalla la aproximación diagnóstica ante la sospecha de acromegalia.

Diagnóstico diferencial

Se plantea fundamentalmente con el acromegaloidismo o seudoacromegaloidismo, cuadro caracterizado por rasgos acromegálicos típicos con concentraciones de GH e IGF-I normales y ausencia de tumor hipofisario. Se especula que un factor humoral distinto de la GH, la IGF-I y los factores de crecimiento nervioso, de fibroblastos y de plaquetas podría ser el responsable de esta entidad. Los adolescentes altos en fase puberal con crecimiento rápido plantean a veces un reto en el diagnóstico diferencial con el gigantismo, ya que tienen talla superior a 2 DS de la media, pueden presentar respuesta de GH a sobrecarga oral de glucosa y TRH similares a las del acromegálico; no obstante carecen de rasgos típicos y no existe tumoración hipofisaria. Otras enfermedades como el gigantismo cerebral, el prognatismo simple, la enfermedad de Paget de cráneo y mandíbula y la paquidermoperiostosis suelen ser de fácil diagnóstico diferencial.

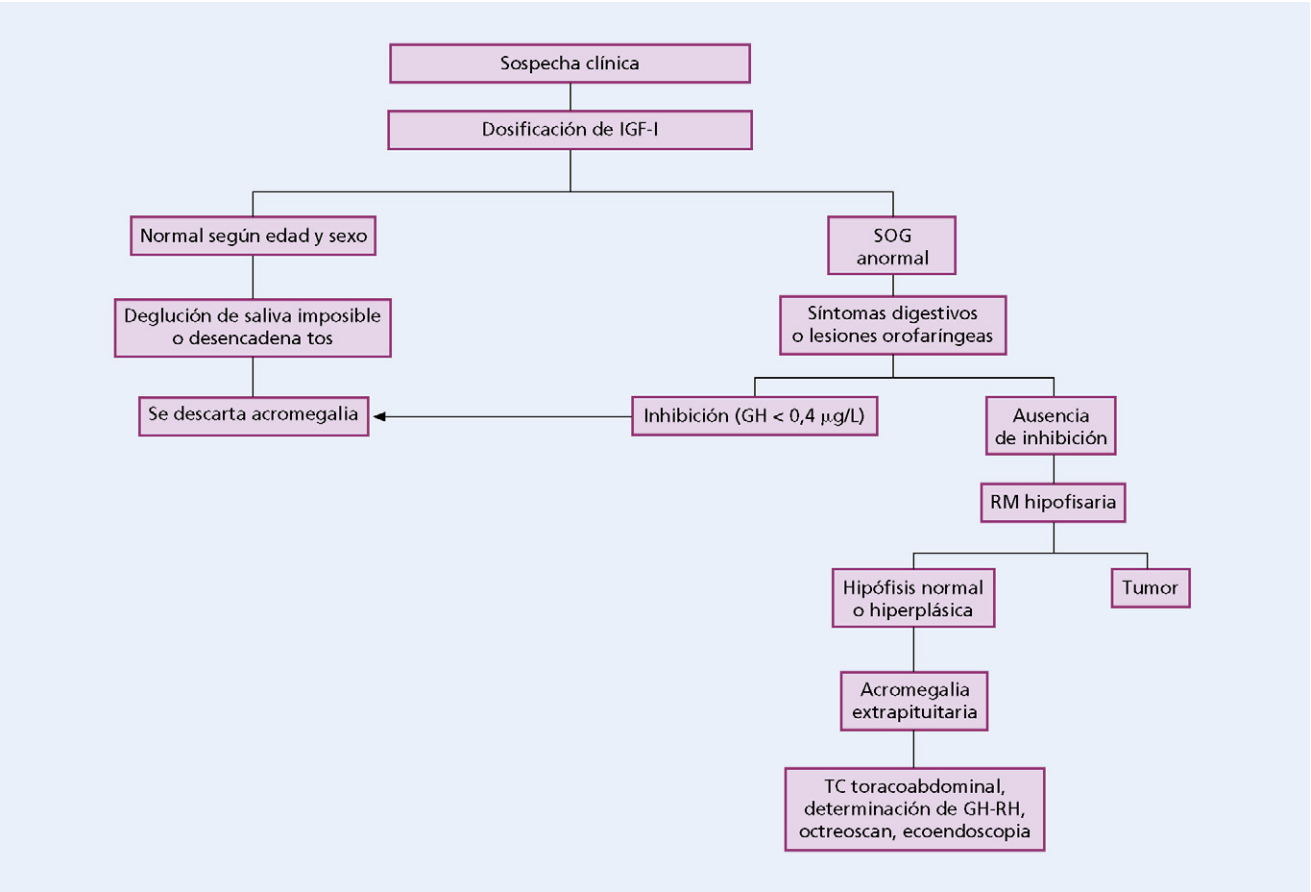


Figura 15-11 Diagrama diagnóstico de la acromegalia. GH (hormona del crecimiento) e IGF-I (factor de crecimiento insulinoide) están expresadas en µg/L; GH-SOG: prueba de sobrecarga oral de glucosa; GH-RH: hormona liberadora de GH; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

Pronóstico

La acromegalia es una enfermedad que acorta la esperanza de vida, para aumentar la mortalidad global al doble o triple de la esperada. Esta mortalidad se debe a enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, respiratoria y, en algunos estudios, cáncer. La acromegalia se asocia también a un notable incremento de la morbilidad. La diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la artrosis y la miocardiopatía específica no se presentan con más frecuencia que en la población general.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son normalizar la secreción de GH e IGF-I, para controlar así la sintomatología clínica y los trastornos metabólicos asociados, fundamentalmente la diabetes mellitus, previniendo el exceso de morbimortalidad, y erradicar el tumor revirtiendo, si existen, los trastornos compresivos locales. Todo ello debería conseguirse con preservación de la función hipofisaria, si es posible, y sin inducir efectos secundarios indeseables. Para alcanzar estas metas se dispone de varias modalidades terapéuticas que pueden utilizarse solas o en combinación.

Tratamiento quirúrgico

Es considerado por la mayoría de los autores el tratamiento primario de elección y se lleva a cabo habitualmente por vía transesfenoidal. La intervención se realiza mediante una incisión por debajo del labio superior para llegar a través de la nariz por la línea media hasta la silla turca. Se utiliza visión magnificada por microscopio. La meta ideal del tratamiento es la extirpación del tumor con preservación de la hipófisis sana. El tejido adenomatoso suele ser más blando y puede estar netamente separado del normal, de la duramadre selar y del diafragma, aunque existen tumores invasores que requieren una exéresis más radical y menos selectiva. La intervención quirúrgica por vía transesfenoidal está indicada en todos los adenomas hipofisarios, de los que se excluyen únicamente los que presentan extensión supraselar «en reloj de arena» o lateral amplia. La neumatización incompleta del seno esfenoidal es una contraindicación relativa. La intervención es bien tolerada, por lo que se puede llevar a cabo en pacientes con estado general subóptimo o de edades avanzadas. Los resultados son buenos. En manos expertas se logra alcanzar «la curación» con criterios estrictos (normalización de IGF-I ajustado a edad y sexo y GH basal inferior a 1 µg/L que desciende a valores inferiores a 0,4 µg/L tras la SOG), en el 45%-55% de los casos.

Los factores pronósticos que más influyen en el resultado quirúrgico son el tamaño del tumor, su invasividad y las concentraciones prequirúrgicas de GH. La mortalidad del procedimiento es inferior al 1% y su tasa global de complicaciones, del 7%. La fístula de líquido cefalorraquídeo, complicada en ocasiones con meningitis, la diabetes insípida transitoria, la hemorragia, la lesión arterial, la afección campimétrica o de pares craneales, la sinusitis y la diabetes insípida permanente son las complicaciones en orden decreciente de frecuencia. El porcentaje de hipopituitarismo inducido por la intervención es bajo (5%-21%) y las recidivas, escasas. La intervención quirúrgica transesfenoidal endoscópica con abordaje binasal que se ha desarrollado en los últimos años tiene, en manos expertas, los mismos resultados que la transesfenoidal clásica, en ningún caso superiores; según sus defensores, el postoperatorio es mejor y más corto. La criocirugía obtiene peores resultados que la intervención quirúrgica transesfenoidal con complicaciones mayores, por lo que se ha abandonado. La intervención quirúrgica transfrontal se utiliza en la actualidad sólo cuando la extensión del tumor lo hace inabordable por vía transesfenoidal. Su morbimortalidad es mayor y el porcentaje de éxitos, mucho menor.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tratamiento médico

Es el segundo tratamiento de elección cuando falla el quirúrgico, y ha desplazado a la radioterapia. Se dispone de dos grupos de fármacos: inhibidores de la secreción de GH (análogos de la somatostatina y agonistas dopaminérgicos) y bloqueantes del receptor de la GH.

Los *análogos de la somatostatina* son hoy día los fármacos más empleados en el tratamiento médico de la acromegalia. Desde 1984 se dispone de octreótido; un octapéptido cíclico que se administraba inicialmente por vía subcutánea cada 6-8 h y cuya dosis recomendada oscila entre 300 y 1500 mg/día. Más recientemente se ha comercializado un preparado *depot* de este fármaco encapsulado en microesferas en presentaciones de 10, 20 y 30 mg para administrar cada 28 días por vía intramuscular. La lanreótida es también un octapéptido que se presentó desde el inicio en formulación *depot,* se administra por vía intramuscular y proporciona concentraciones terapéuticas durante 10-14 días. Más recientemente se ha comercializado la lanreótida autogel, una nueva formulación que consiste en una solución acuosa sobresaturada de acetato de lanreótida, que se puede administrar por vía subcutánea profunda para liberarse muy lentamente. Se presenta en jeringas precargadas de 60, 90 y 120 mg y se administra cada 28-56 días. Globalmente, estos fármacos consiguen descensos de GH a cifras inferiores a 2,5 μg/L en el 40%-70% de los pacientes y normalizan IGF-I entre el 40%-60%. También inducen una reducción del tamaño del tumor moderada en algo menos de la mitad de los pacientes. Sus efectos secundarios principales, dolor abdominal, distensión, flatulencia y náuseas, suelen acontecer sólo con las primeras inyecciones. La formación de cálculos biliares, en general asintomáticos o el crecimiento de los preexistentes es un hecho relativamente común (20%-30% de los tratados).

El tratamiento con análogos de la somatostatina es también efectivo en la acromegalia causada por tumores con secreción ectópica de GH-RH. Estos fármacos están indicados en los pacientes en los que haya fracasado la cirugía, como tratamiento preoperatorio, para mejorar el estado general preanestésico y, muy dudosamente, los resultados de la intervención quirúrgica transesfenoidal y cuando existe contraindicación o rechazo de la cirugía, especialmente si el tumor es pequeño y el cuadro clínico-bioquímico leve. Algunos autores los indican como tratamiento primario en los acromegálicos de mayor edad con enfermedad leve y tumor localizado y en todos los que tienen escasas probabilidades de curación quirúrgica.

Los *agonistas dopaminérgicos* fueron los primeros fármacos utilizados en el tratamiento de la acromegalia con alguna efectividad. Reducen la GH a concentraciones inferiores a 5 ng/mL en sólo el 20% de los pacientes y normalizan IGF-I en el 10%. Las dosis requeridas son medias-altas. Para aumentar la tolerancia a estos fármacos, la terapia debe iniciarse con dosis muy bajas, para incrementarlas muy paulatinamente, y la medicación se tomará siempre con alimento. Entre los efectos secundarios destacan náuseas y vómitos, estreñimiento, congestión nasal, hipotensión ortostática, fenómeno de Raynaud y, muy raramente, alucinaciones. Este tratamiento sólo excepcionalmente reduce el tamaño de los tumores secretores de GH. Sus indicaciones se han limitado mucho desde la introducción de los análogos de la somatostatina; pueden probarse en casos con GH muy poco elevada, tras la cirugía, con o sin radioterapia y en los que presenten concomitantemente elevación de PRL. Dentro del grupo, el fármaco de elección es la cabergolina, con la que se han descrito mejores respuestas.

Bloqueantes del receptor de GH. El pegvisomant es actualmente el único bloqueante del receptor de GH disponible en el mercado. Se administra en inyección subcutánea en dosis de 10 a 40 mg/día. Existen presentaciones de 10, 15 y 20 mg. Dado su mecanismo de acción, la GH, con este tratamiento, permanece estable e incluso asciende; la determinación de IGF-I es el único parámetro bioquímico de control. Su efectividad en el control de la acromegalia es muy alta, y muestra una normalización de IGF-I en más del 90% de los pacientes en los estudios iniciales precomercialización y del 65% al 75% en los de seguimiento poscomercialización. Este fármaco no reduce el tamaño del tumor aunque tampoco parece inducir su crecimiento. El efecto adverso más común, aunque raro (2%), es la hepatotoxicidad. Según su ficha técnica es el fármaco de último nivel y está indicado ante el fracaso de otros fármacos.

Terapia combinada. Cuando la respuesta a dosis máximas de análogo de la somatostatina es parcial y existe un importante resto tumoral no irradiado, en lugar de sustituirse por bloqueante del receptor de GH puede añadirse este al análogo de somatostatina, ya sea en 1 o 2 dosis semanales o diariamente. Esta indicación de tratamiento, no aprobada aún por los organismos reguladores, se justifica por la posibilidad de crecimiento tumoral al suspender el análogo.

Tratamiento radioterápico

Ha sido desplazado por el tratamiento médico al último nivel en la escala terapéutica a la vez que las nuevas técnicas de irradiación estereotáxica han sustituido a la radioterapia convencional. Como algunas de sus ventajas, las técnicas estereotáxicas permiten irradiar volúmenes prácticamente limitados a la lesión y utilizar campos múltiples o arcos no coplanares que minimizan la irradiación del tejido cerebral.

Existen dos técnicas de irradiación estereotáxica de tumores hipofisarios: radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF) y radiocirugía. La RTEF utiliza la dosificación y el fraccionamiento de la convencional (dosis total de 40-50 Gy con fraccionamiento de 1,8 a 2 Gy/día, cinco días por semana). En la radiocirugía se administra una dosis única elevada sobre un campo muy definido que se puede administrar con la unidad gamma *(gamma knife)* o con los aceleradores lineales (LINAC). La dosis necesaria para el control del crecimiento del tumor es relativamente baja (12 Gy), y se requieren dosis más elevadas para el control bioquímico de la acromegalia (15-18 Gy e incluso superiores a 25). Es preciso que la lesión sea pequeña y esté alejada más de 5 mm de la vía óptica.

Existe un número limitado de estudios que muestran resultados a largo plazo con estas técnicas. La RTEF debería arrojar resultados similares a la radioterapia convencional, con un descenso lento de GH: el 40%-60% a los 2 años y el 75%-80% a los 5, con respecto a los niveles basales. El hipopituitarismo es la complicación más importante. Algunos estudios sugieren que la radiocirugía podría conseguir el control bioquímico de la acromegalia más deprisa que la RTEF. La irradiación con partículas pesadas es una terapia disponible en muy escasos centros y el implante de elementos radiactivos está hoy abandonado. En la figura 15-12 se detalla la aproximación terapéutica actual a la acromegalia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bates PR, Carson MN, Trainer PJ, Wass JAH. and the UK National Acromegaly Register Study Group (UKAR). Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 68: 13-142.

Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romjin JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 61-67.

Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF et al. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 3141-3148.

Marazuela M, Lucas T, Alvarez-Escola C, Puig-Domingo M, Garcia de la Torre N, De Miguel-Novoa P et al. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. Eur J Endocrinol 2009; 160: 535-542.

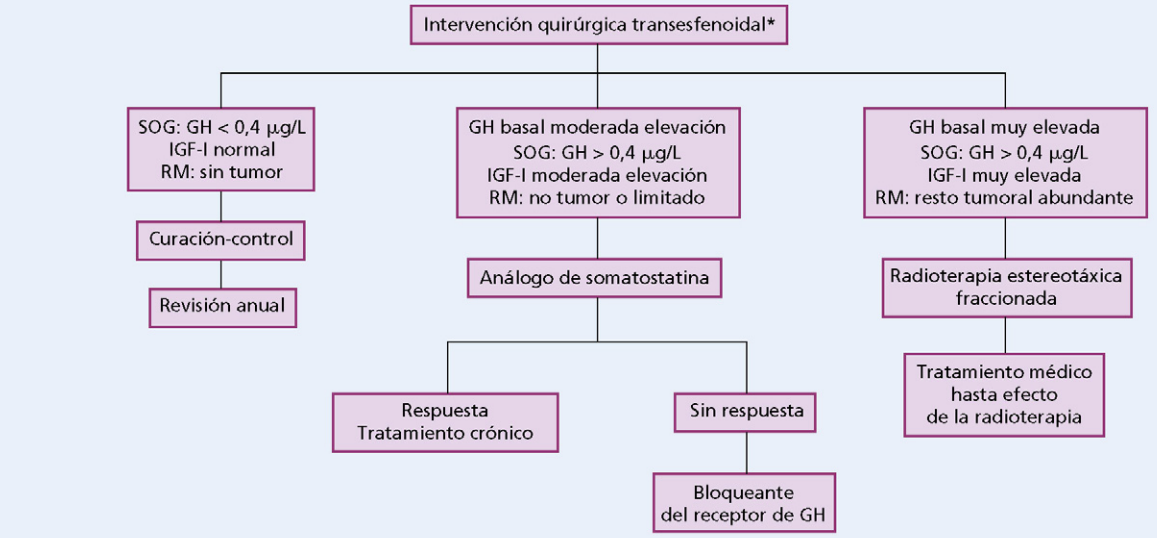
Murray RD, Melmed S. A Critical Analysis of Clinically Available Somatostatin Analog Formulations for Therapy of Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2957-2968.

Hipersecreción de prolactina. Hiperprolactinemias no tumorales y prolactinomas*

Concepto

La hiperprolactinemia es la alteración hipotálamo-hipofisaria más frecuente en endocrinología clínica y los prolactinomas son los tumores hipofisarios más comunes (más del 50% del total), que pueden formar parte de una neoplasia endocrina múltiple (MEN-I). Si bien con rigor conceptual deberían separarse las distintas entidades causantes de hiperprolactinemia, en la práctica clínica es mejor estudiarlas dentro

*F. F. Casanueva



* El tratamiento médico puede ser el primario en algunos pacientes cuando existe contraindicación o rechazo de la intervención quirúrgica, especialmente si el tumor es pequeño, el cuadro clínico-bioquímico leve y la edad avanzada.

Probar tratamiento inicial con agonistas dopaminérgicos sólo en aquellos casos con GH e IGF-I muy poco elevados, sobre todo si presentan concomitantemente elevación de PRL.

Figura 15-12 Diagrama terapéutico de la acromegalia. GH (hormona del crecimiento) e IGF-I (factor de crecimiento insulinoide) están expresadas en µg/L; GH-SOG: prueba de sobrecarga oral de glucosa; RM: resonancia magnética.

del contexto del prolactinoma. En efecto, una vez descartada una causa fisiológica o farmacológica de la hiperprolactinemia, el proceso clínico ulterior implica el diagnóstico diferencial del prolactinoma.

Etiopatogenia y anatomía patológica

La PRL se segrega en diversas situaciones fisiológicas, en especial durante el embarazo y la lactancia, el sueño, el ejercicio físico y el estrés de cualquier tipo, incluido el inducido por la hipoglucemia insulínica. Al ser la única hormona hipofisaria sometida a un control negativo por el hipotálamo, prácticamente cualquier afección de este o de los vasos porta hipofisarios puede causar hiperprolactinemia. Asimismo, dado que es la única hormona regulada por una amina biógena (la dopamina), el uso de fármacos psicótropos o antidopaminérgicos o que reducen los neurotransmisores cerebrales puede cursar con hiperprolactinemia. En la tabla 15-10 se muestra la clasificación clínica de las hiperprolactinemias.

Las causas de hiperprolactinemia hipotalámica o por sección funcional o física del tallo hipofisario se explican por la falta de llegada de dopamina a las células lactotropas. No existe explicación para otros procesos; por ejemplo, la hipersecreción hipofisaria de TSH, tanto tumoral como debida a hipotiroidismo primario, cursa a menudo con hiperprolactinemia. Asimismo, el 25% de los pacientes con enfermedad de Cushing y el 50% de los afectados por síndrome de Nelson presenta hiperprolactinemia. Se han propuesto diversas explicaciones para la hiperprolactinemia asociada a la insuficiencia renal y la cirrosis, como un ambiente estrogénico aumentado y alteraciones en el aclaramiento de la PRL. La producción de estrógenos por la placenta explica la hiperprolactinemia asociada a la gestación.

En la lactancia, el estímulo fisiológico sobre el pezón se transmite a través de terminaciones nerviosas a la médula espinal, al SNC y, finalmente, al hipotálamo, donde una reducción en la secreción de dopamina produce la liberación de PRL; esta actúa sobre la glándula mamaria estimulando la síntesis de caseína y otras proteínas de la leche. Sobre esta base, la estimulación de la mama, las lesiones irritativas torácicas, como herpes zóster y traumatismos, o la existencia de lesiones medulares espinales pueden cursar con cifras elevadas de PRL. La seudociesis o embarazo fantasma cursa con concentraciones elevadas de LH y PRL que conducen al mantenimiento de la función lútea y a galactorrea. La hiperprolactinemia del

Tabla 15-10 Causas de hiperprolactinemia

Enfermedades hipotalámicas
Tumores: craneofaringiomas, hamartomas, germinomas, metástasis
Enfermedades infiltrativas: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia, tuberculosis
Seudotumor cerebral
Lesiones: traumatismos, irradiación

Sección física o funcional del tallo hipofisario
Traumatismo, compresión tumoral, etc.

Enfermedades hipofisarias
Prolactinoma
Tumores mamosomatotropos
Tumores mixtos productores de GH y PRL
Enfermedad de Cushing
Tumor secretor de TSH
Enfermedades infiltrativas
Otros tumores intraselares

Fármacos
Bloqueantes de H_2: neurolépticos, metoclopramida, domperidona, sulpirida
Antidepresivos: tricíclicos y no tricíclicos, inhibidores de la MAO o de la recaptación de serotonina
Antihipertensivos: verapamilo, metildopa, reserpina
Inhibidores de proteasas

Otras causas
Hipotiroidismo primario
Insuficiencia renal crónica
Cirrosis hepática
Lesiones irritativas de la pared torácica
Estímulo de la mama
Ovario poliquístico
Estrés
Seudociesis
Hiperprolactinemia idiopática

GH: hormona del crecimiento; MAO: monoaminooxidasa; PRL: prolactina; TSH: hormona tirotropa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ovario poliquístico suele atribuirse al nivel elevado de estrógenos, si bien estos sólo se han relacionado con la hiperprolactinemia en dosis muy altas.

La misma incertidumbre existente con respecto a otros tumores hipofisarios rodea a la etiología del prolactinoma; tampoco se conoce el motivo de su frecuente asociación con el género femenino. Es posible que intervengan dos pasos: uno de iniciación en la hipófisis y otro de promoción debido a factores externos o hipotalámicos. Tras la extirpación quirúrgica, la tinción inmunohistoquímica del adenoma revela la presencia de PRL y la microscopia electrónica, la de gránulos secretores característicos.

Fisiopatología

La hiperprolactinemia produce hipogonadismo en ambos géneros, por su acción en el hipotálamo y en la propia gónada. En el hipotálamo inhibe la secreción de Gn-RH y la frecuencia de los pulsos de LH y FSH, así como la descarga ovulatoria de gonadotropinas. En el ovario induce una inhibición directa de la síntesis de estradiol y progesterona y bloquea la maduración del folículo ovárico. En la mama provoca galactorrea, si bien se requiere la sensibilización previa del tejido mamario con estrógenos para que se manifieste este efecto. La hiperprolactinemia *per se* o a través del hipoestrogenismo que induce provoca una importante pérdida de tejido óseo. Las concentraciones elevadas de PRL inhiben la espermatogénesis, quizá por acción hipotalámica, pues los efectos sobre el testículo son más discutibles; además, la hiperprolactinemia interfiere en la conversión periférica de testosterona a dihidrotestosterona.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia crónica consisten con frecuencia en anomalías menstruales, como oligomenorrea o amenorrea secundaria e infertilidad (tabla 15-11). El 40%-80% de las mujeres presenta galactorrea espontánea o tras compresión mamaria. En el varón, las manifestaciones clínicas son pérdida de libido, impotencia, reducción del fluido seminal e infertilidad. Si el trastorno comienza antes de la pubertad, se reducen los cambios corporales de masculinización, pero la galactorrea es excepcional.

Cuando la hiperprolactinemia se debe a la presencia de un prolactinoma o de otro macroadenoma hipofisario, a las manifestaciones clínicas de tipo hormonal descritas se añaden las neurológicas por efecto de masa intracraneal, que en la mujer posmenopáusica pueden ser las únicas. Se pueden desarrollar grados variables de hipopituitarismo por compresión-destrucción del tejido hipofisario normal por el macroprolactinoma. Los microprolactinomas en la mujer se asocian a menudo a cefaleas, que no son explicables por el tamaño del tumor y que cesan tras su control.

Diagnóstico

Una vez excluidas las causas fisiológicas de hiperprolactinemia, el diagnóstico de su origen patológico se establece basándose en una clínica compatible y en el hallazgo de cifras elevadas de PRL en plasma. Debido a su carácter pulsátil y a su aumento con el estrés, las condiciones de extracción de la muestra de sangre son muy importantes. Una concentración repetida de PRL superior a 20-25 ng/mL (888-1110 pmol/L) es patológica, por encima de 100 ng/mL (4440 pmol/L) sugiere la presencia de un prolactinoma y para más de 250 ng/mL (11 100 pmol/L) es excepcional que no se deba a un prolactinoma. De cualquier forma, estas cifras son orientativas y dependen del sistema analítico empleado.

En el *diagnóstico diferencial* en una mujer debe descartarse en primer lugar la gestación (que cursa con PRL elevada), lo que hace obligatorio realizar una prueba de embarazo el mismo día en que se efectúan las extracciones hormonales basales. La siguiente causa en frecuencia de elevación de PRL es la toma de neurolépticos, antidopaminérgicos u otros fármacos (con valores de PRL habitualmente de 25-100 ng/mL [1110-4440 pmol/L]). Si la anamnesis revela la toma de fármacos psicótropos, esa es la causa de la hiperprolactinemia, mientras no se demuestre lo contrario. Tras la interrupción del fármaco en cuestión (si el estado clínico del paciente lo permite) se observará la normalización de la PRL en pocos días. De igual modo, deben excluirse, mediante anamnesis cuidadosa, enfermedades hepáticas y renales, estimulación torácica o estrés y lesión o radiación hipotalámica. Mención especial merece el hipotiroidismo primario, que puede manifestarse exclusivamente como hiperprolactinemia, por lo que es aconsejable realizar una determinación inicial de TSH. La hiperprolactinemia del hipotiroidismo se normaliza tras el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas.

Una vez descartados todos los procesos mencionados, el diagnóstico diferencial debe plantearse entre una afección tumoral hipotálamo-hipofisaria o una hiperprolactinemia idiopática. Se procede entonces a realizar el estudio de imagen del área por RM. En ausencia de tumor, el diagnóstico por exclusión será el de hiperprolactinemia idiopática y la presencia de masa en hipotálamo o tallo hipofisario justificará una hiperprolactinemia sin afección hipofisaria directa. Dado que suele existir una correlación entre la masa del prolactinoma y las concentraciones circulantes de PRL, cuando las técnicas de imagen muestren un adenoma hipofisario se deben considerar dos hipótesis alternativas: la de prolactinoma, en cuyo caso las concentraciones de PRL deberían ser superiores a 100 ng/mL (4440 pmol/L), o la de macroprolactinoma, que se acompañaría de cifras claramente por encima de 200 ng/mL (8880 pmol/L). Alternativamente, puede tratarse de un tumor hipofisario de otro tipo que secrete conjuntamente PRL o que comprima el tallo hipofisario (sección funcional del tallo), en cuyo caso las cifras de PRL suelen ser inferiores a 100 ng/mL (4440 pmol/L). Estas cifras deben considerarse orientativas. La presencia de un tumor hipofisario distinto del prolactinoma debe evaluarse mediante una anamnesis dirigida y la determinación de otras hormonas hipofisarias (GH, TSH, LH, FSH o cortisol). Si estas son normales, el adenoma asociado a hiperprolactinemia sólo puede ser un prolactinoma o un tumor no secretor que comprime el tallo hipofisario. Se debe descartar la presencia de «macroprolactina», que origina cifras altas de PRL sin actividad biológica, así como el «efecto gancho» observable cuando cifras de PRL muy elevadas dan valores falsamente bajos en la determinación, por saturar los anticuerpos del método de determinación.

Si se considera que el diagnóstico de prolactinoma sólo puede establecerse tras la exéresis quirúrgica y el estudio anatomopatológico del tumor y que estos en la actualidad prácticamente nunca se operan, el procedimiento diagnóstico expuesto debe completarse con un tratamiento de prueba mediante fármacos agonistas dopaminérgicos. En los prolactinomas, estos fármacos frenan las concentraciones de PRL y reducen en un tiempo moderado el volumen tumoral, mientras que en los tumores no funcionantes asociados a hiperprolactinemia reducen la PRL sin producir cambios en el volumen del tumor. De especial interés son los prolactinomas resistentes a fármacos dopaminérgicos, en los que no se reducen ni el tamaño del tumor ni la PRL. Por tanto, el diagnóstico final de un prolactinoma deberá realizarse tras un período de tratamiento con agonistas dopaminérgicos (tabla 15-12). La diferenciación entre un prolactinoma «habitual» y uno resistente a los agonistas dopaminérgicos no es una cuestión académica, ya que implica un tratamiento diferente y el riesgo de comportamiento maligno del prolactinoma resistente es alto. La conclusión más importante de lo anteriormente expuesto es que la hiperprolactinemia en

Tabla 15-11 Manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia en orden de frecuencia decreciente

En la mujer
Irregularidades menstruales-amenorrea
Galactorrea
Infertilidad
Cefalea*
Alteraciones visuales*
Hipopituitarismo*
En el varón
Impotencia y pérdida de la libido
Cefalea*
Alteraciones visuales*
Hipopituitarismo*
Galactorrea

*Presente sólo en caso de prolactinoma.

Tabla 15-12 Tratamiento con agonistas dopaminérgicos en el diagnóstico diferencial del prolactinoma

SITUACIÓN INICIAL	SITUACIÓN TRAS TRATAMIENTO	DIAGNÓSTICO
PRL elevada y tumor hipofisario	PRL elevada y tumor hipofisario sin cambios	Prolactinoma resistente
PRL elevada y tumor hipofisario	Disminución de PRL y del tamaño del tumor hipofisario	Prolactinoma sensible
PRL elevada y tumor hipofisario	Disminución de PRL sin cambios del tumor hipofisario	Tumor distinto del prolactinoma

PRL: prolactina.

presencia de un tumor hipofisario no significa necesariamente el diagnóstico de prolactinoma.

Al igual que ocurre con los otros tumores hipofisarios, siempre es necesaria la evaluación neurológica y oftalmológica del paciente.

Pronóstico

Existe muy poca información sobre la historia natural de los prolactinomas, dado que antes de 1976 no se diagnosticaban y en la actualidad se tratan todos los casos. En los pocos estudios en que no se ha instaurado tratamiento se comprobó que la mayoría de los microprolactinomas no evoluciona a macroprolactinoma; por el contrario, los macroprolactinomas progresan rápidamente. Con independencia de la evolución del adenoma, la hiperprolactinemia debe tratarse para evitar sus efectos sobre la función gonadal y la inducción de osteoporosis.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la hiperprolactinemia son: a) suprimir la producción excesiva de PRL; cuando se trate de un prolactinoma, además b) reducir la masa tumoral y sus efectos sobre estructuras adyacentes; c) preservar la función de otras hormonas hipofisarias, y d) evitar la recurrencia. Para lograr estos objetivos, la terapéutica incluye tratamiento médico, cirugía, radioterapia y combinaciones de ellos. En mujeres con microprolactinomas o con hiperprolactinemias idiopáticas se puede mantener una actitud expectante, siempre que los trastornos gonadales no sean particularmente molestos y que el riesgo de osteoporosis sea bajo, alternativamente pueden ser tratadas con anticonceptivos orales. Por lo general, el tratamiento médico se inicia con agonistas dopaminérgicos. En las hiperprolactinemias debidas a tumores hipofisarios que no sean prolactinomas y en los prolactinomas resistentes a dosis elevadas de fármacos dopaminérgicos, la cirugía es el tratamiento de elección.

Tratamiento médico

La introducción en los años setenta del agonista dopaminérgico bromocriptina constituyó un cambio radical en el tratamiento de la hiperprolactinemia. En la actualidad sólo se intervienen los prolactinomas resistentes o algunos casos especiales. El agonista dopaminérgico, cabergolina, puede administrarse en dosis de 0,25-3 mg una vez a la semana, está desprovisto de efectos secundarios y es más potente que otros fármacos, siendo en la actualidad el tratamiento de elección.

Los agonistas dopaminérgicos normalizan la PRL y suprimen la lactancia en el posparto, reducen las concentraciones de PRL en las hiperprolactinemias no tumorales y, dependiendo del tumor, inducen su desaparición o una reducción muy importante de su tamaño. En muy raras ocasiones, los pacientes no experimentan reducción alguna (prolactinomas resistentes) y necesitan tratamientos con altas dosis durante períodos prolongados, de 3-12 meses, antes de que se manifieste un efecto positivo. También existen casos con ausencia de reducción de las cifras de PRL, e incluso empeoramiento.

La velocidad de normalización de la PRL depende del volumen tumoral y es más lenta en los macroprolactinomas. Tras comenzar el tratamiento, la evolución habitual es la siguiente: a) reducción de las concentraciones de PRL; b) mejoría de la galactorrea (si existe); c) mejoría de las manifestaciones visuales alteradas, y d) retorno de la menstruación normal y de la ovulación. La reducción del volumen tumoral o la desaparición del tumor que se observa en algunos casos requieren más tiempo que la disminución de PRL. El tratamiento debe mantenerse durante años. Clásicamente se consideró que la supresión del tratamiento dopaminérgico llevaba inexorablemente a la reexpansión del adenoma, con una nueva elevación de la PRL y el retorno de las alteraciones clínicas. Estudios recientes han mostrado que la supresión del fármaco en pacientes con varios años de tratamiento no lleva a una recidiva automática en una proporción de pacientes, si bien se desconoce qué ocurrirá en estos casos a más largo plazo. Como práctica general, el tratamiento con agonistas dopaminérgicos debe considerarse indefinido. Debe recordarse que este tratamiento produce una mejoría inmediata de la fertilidad, por lo que puede producirse embarazo en los primeros meses, incluso en ausencia de menstruación previa. Existe una extensa experiencia que indica que la bromocriptina y la cabergolina no son teratógenos ni aumentan el riesgo de aborto, a pesar de lo cual se tiende a evitar su administración durante la gestación.

A pesar de que la hipófisis aumenta de tamaño de forma fisiológica durante la gestación, el riesgo de complicaciones por la expansión de un microprolactinoma es del 1%, y el de un macroprolactinoma, del 20%, y estas complicaciones pueden controlarse fácilmente. Por tanto, la conveniencia o no de un futuro embarazo debe individualizarse, sin que exista contraindicación absoluta. En una paciente con macroprolactinoma debe normalizarse la PRL y reducirse al máximo el volumen tumoral con cabergolina, antes de la gestación. Tras la concepción, se suprimirá el tratamiento (lo cual no se asocia a una reexpansión inmediata) y se vigilará periódicamente a la gestante, con evaluación de los cambios clínicos y campimétricos visuales; si se requiere una evaluación por imagen, lo cual es excepcional, se realizará siempre una RM. Ante complicaciones por expansión tumoral es más aconsejable reiniciar el tratamiento médico que practicar cirugía. Es raro que un prolactinoma sin tratamiento crezca significativamente en 3 meses y, a partir del primer trimestre, la teratogenicidad de cualquier fármaco es muy reducida.

En las hiperprolactinemias no tumorales el único tratamiento son los agonistas dopaminérgicos.

Tratamiento quirúrgico

La adenomectomía selectiva por vía transesfenoidal debe reservarse para adenomas con resistencia al tratamiento farmacológico o malignos. En los casos de macroprolactinomas son frecuentes las recidivas. Por todo ello, la cirugía se practica rara vez en este tipo de adenoma.

Radioterapia

El tratamiento con radioterapia sigue las normas generales que se aplican para otros adenomas hipofisarios. Se reserva para prolactinomas resistentes, invasivos o malignos, y sus inconvenientes son la inducción de hipopituitarismo y la necesidad de que transcurran años para que sus efectos sean evidentes.

Prolactinomas malignos

Aunque son muy raros, ante un prolactinoma que no evolucione favorablemente con el tratamiento debe plantearse la posibilidad de que se trate de un prolactinoma maligno que, con el tiempo, origine metástasis dentro y fuera del SNC. Dado que no existe tratamiento eficaz cuando el proceso metastásico se ha producido, se debe prestar una atención muy estricta a los comportamientos «anormales» de un prolactinoma, tales como disociación entre tamaño de la masa y concentraciones de PRL, o falta de respuesta al tratamiento farmacológico, entre otros. Ante la sospecha de prolactinoma maligno, el tratamiento debe ser quirúrgico, seguido de radioterapia inmediata. En la actualidad, el tratamiento con temozolamida está dando resultados muy positivos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Casanueva FF, Molitch ME, Schelechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol 2006; 65: 265-273.

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schelechte JA et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 273-288.

Hipersecreción de hormona corticotropa. Enfermedad de Cushing*

El síndrome de Cushing es el conjunto de signos y síntomas originados por el hipercortisolismo crónico. La enfermedad de Cushing es sólo una de sus causas, concretamente cuando el hipercortisolismo se debe a un tumor hipofisario secretor de ACTH. Ambos procesos, síndrome y enfermedad de Cushing, se estudian en el capítulo 20, Enfermedades de las glándulas suprarrenales.

Hipersecreción de hormona tirotropa. Tumores secretores de hormona tirotropa y tumores secretores de hormona tirotropa inducidos por hipotiroidismo primario*

Los tumores hipofisarios secretores de TSH constituyen una transformación neoplásica de las células tirotropas. El incremento de las concentraciones de TSH estimula el tejido tiroideo e induce bocio e hipertiroidismo (fig. 15-13). A medida que progresa la transformación neoplásica, el tumor pierde sensibilidad frente a la inhibición de las hormonas tiroideas y receptores para la TRH.

Otro tipo de adenoma hipofisario secretor de TSH puede aparecer en el hipotiroidismo primario. En estos casos, tal vez debido a una sensibilidad especial hipofisaria, se desarrolla un adenoma o una hiperplasia hipofisaria secretora de TSH (v. fig. 15-13); estos adenomas se denominan *tumores de retroalimentación,* dado que se generan por la ausencia de la retroacción negativa de las hormonas tiroideas. En estos casos existe una sensibilidad normal a las hormonas tiroideas, y aumentada para la TRH, y se presentan con un cuadro clínico de hipotiroidismo.

Ambas son entidades muy raras que suelen diagnosticarse por su cuadro endocrinológico o por los efectos de la masa intracraneal. En la anatomía patológica se comprueba en ambos casos una tinción por inmunohistoquímica positiva para la TSH. Los tumores por retroalimentación (que no deben ser objeto de intervención) pueden presentarse como un adenoma o una hiperplasia. En el 40% de los pacientes, junto a la TSH se segrega GH o PRL. El diagnóstico diferencial de estos tumores secretores de TSH debe hacerse teniendo en consideración los síndromes de resistencia periférica a las hormonas tiroideas que no cursan con agrandamiento hipofisario.

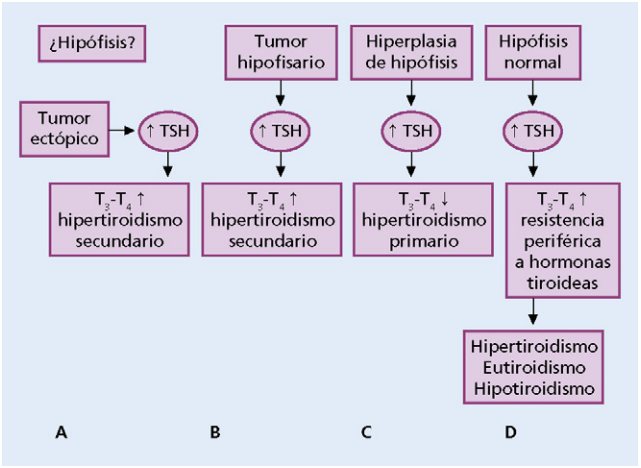


Figura 15-13 Esquema de las entidades que cursan con concentraciones de TSH elevadas y deben incluirse en el diagnóstico diferencial: tumores con secreción ectópica de TSH **(A),** los adenomas hipofisarios secretores de hormona tirotropa (TSH) e inductores de hipertiroidismo **(B),** los adenomas secretores de TSH por retroalimentación generados por hipotiroidismo de larga duración **(C)** y los síndromes de resistencia periférica a las hormonas tiroideas **(D)**. T_3-T_4: hormonas tiroideas.

Tumores secretores de hormona tirotropa. Tirotropinomas

Cuadro clínico

Suele existir un cuadro de hipertiroidismo indistinguible clínicamente del hipertiroidismo primario asociado en ocasiones a alteraciones neurológicas y, sobre todo, campimétricas debidas al adenoma. Raras veces se presentan simultáneamente ambos tipos de síntomas y es frecuente que al principio se realice erróneamente el diagnóstico de hipertiroidismo primario o tumor hipofisario no funcionante. La enfermedad no presenta preferencia por géneros y suele cursar con bocio. En ocasiones, el hipertiroidismo coexiste con síntomas de hipo- o hiperfunción hipofisaria, por compresión del tejido hipofisario normal o por secreción conjunta de otras hormonas.

Diagnóstico

El diagnóstico bioquímico es evidente ante la presencia de concentraciones de TSH elevadas o «no inhibidas», elevación de T_3 y T_4 (v. fig. 15-13), bocio e incremento de la captación tiroidea de ^{99m}Tc. Los anticuerpos antitiroideos son negativos y la diferenciación con el hipertiroidismo primario se establece por las concentraciones elevadas o «inapropiadamente normales» de TSH. En las etapas iniciales del desarrollo del tumor y, en algunos pacientes, en cualquier etapa, las concentraciones de TSH pueden ser rigurosamente normales y existir una profunda disociación entre estas, la masa tumoral y el estado hipertiroideo. Estas discrepancias pueden deberse a que el tumor genere moléculas con bioactividad alterada y explican por qué pacientes con macroadenomas supraselares pueden tener concentraciones de TSH inferiores a las de los que presentan un microadenoma.

Las pruebas de estimulación dinámica no aportan información y a veces es de utilidad la determinación de la subunidad α de las hormonas glucoproteicas, que se encuentra elevada, con una relación subunidad α/TSH superior a 1.

El diagnóstico diferencial con los adenomas por retroalimentación es fácil, dado que inducen clínica y bioquímicamente el cuadro clínico contrario. Con respecto a los síndromes de secreción inadecuada de TSH debidos a la resistencia periférica a las hormonas tiroideas que también cursan con concentraciones de TSH, T_3 y T_4 elevadas (pero con volumen hipofisario normal), en general presentan un cuadro clínico de hipotiroidismo. Debe tenerse especial cuidado en el diagnóstico diferencial con los casos de resistencia selectiva hipofisaria a las hormonas tiroideas que pueden cursar con hipertiroidismo pero no presentan adenoma.

Tratamiento

La exéresis quirúrgica del adenoma es la terapia de elección para eliminar la masa tumoral y restablecer la normalidad de las funciones hipofisaria y tiroidea. El resultado de la cirugía es mejor cuando el tamaño del adenoma es reducido y está bien delimitado. Como las recidivas son frecuentes, se suele proceder a la radiación del área tras la intervención quirúrgica.

En cuanto al tratamiento médico, si debido a un diagnóstico erróneo se utilizan antitiroideos de síntesis para controlar el hipertiroidismo, se debe tener en cuenta que la insensibilidad del adenoma es sólo relativa y las hormonas T_3 y T_4 ejercen una inhibición parcial, por lo que su reducción puede llevar a un crecimiento rápido e incontrolado del tumor. Este tratamiento, junto con betabloqueantes, sólo está indicado como preparación para la intervención quirúrgica transesfenoidal. El conocimiento de que la somatostatina tiene efectos inhibidores sobre la secreción de TSH ha llevado a la utilización con éxito de sus análogos de alta potencia como el octreótido y el lanreótido. El tratamiento con estos fármacos, con pautas similares a las del tratamiento de los tumores productores de GH, reduce las concentraciones de TSH y mejora las alteraciones campimétricas, si bien las reducciones del volumen tumoral son muy discretas, con la ventaja con respecto a cirugía o radioterapia de la preservación de las otras hormonas

*F. F. Casanueva

hipofisarias. Estos análogos de la somatostatina son los fármacos de elección para los pacientes que no pueden ser sometidos a intervención quirúrgica o para aquellos en los que, tras la radiación y en espera de sus efectos beneficiosos, se desea mantener normales las concentraciones de TSH y evitar el crecimiento del tumor. Dado el irregular resultado de la cirugía, es muy probable que se transformen en el tratamiento de primera línea en un futuro próximo.

Tumores secretores de hormona tirotropa inducidos por hipotiroidismo primario

Cuadro clínico

Los adenomas hipofisarios por retroalimentación son más frecuentes en la mujer y se presentan con signos y síntomas de hipotiroidismo. El paciente también puede consultar por los efectos de la masa tumoral, cefaleas, alteraciones campimétricas, etc. Dada la presentación proteiforme del hipotiroidismo, en ocasiones se pueden observar pacientes con adenomas por retroalimentación en ausencia de clínica sugestiva, en cuyo caso el diagnóstico debe confirmarse bioquímicamente. El 20% de los casos presenta bocio. En ocasiones, sobre todo en niños, su pubertad precoz o retraso del crecimiento y el tumor se sospechan en la evaluación radiológica de la silla turca. En adultos, estos adenomas se manifiestan por oligomenorrea, hipogonadismo o pérdida de la libido.

Diagnóstico

Se establece (v. fig. 15-13) por la presencia de concentraciones elevadas de TSH y bajas de T_3 y T_4 en un paciente con un agrandamiento hipofisario. Los anticuerpos antitiroideos son positivos en el 80% de los casos. Se debe tener en cuenta que, en el momento del diagnóstico, las concentraciones de TSH pueden estar sólo moderadamente aumentadas, pero las de subunidad α están siempre elevadas.

Tratamiento

Dado que estos tumores se deben a un déficit de hormonas tiroideas de larga duración, el tratamiento consiste en administrar levotiroxina para corregir el hipotiroidismo. Con ello, el adenoma debe disminuir e incluso desaparecer totalmente. En general, pocos días después de iniciado el tratamiento, se comprueba una mejoría espectacular de los síntomas clínicos. No se debe considerar ningún tipo de cirugía hasta transcurrido, como mínimo, 1 año de eutiroidismo, y durante el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente la evolución del paciente, dado que en ocasiones se ha desarrollado una silla turca vacía o una expansión del tumor.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Casanueva FF, Webb SM, Diéguez C. Thyrotrophin-secreting pituitary tumors. En: Grossman A, edit. Clinical Endocrinology. 2.ª ed. Oxford: Blackwell Science, 1998; 204-215.

Hipersecreción de gonadotropinas*

Concepto, etiología y anatomía patológica

La hipersecreción crónica de gonadotropinas por un tumor hipofisario es excepcional y se han descrito sólo alrededor de 200 casos. Estos tumores suelen ser macroadenomas con extensión supraselar en el momento del diagnóstico e invasividad en el 20% de los casos. Por inmunohistoquímica, las células se tiñen para LH, FSH, ambas o alguna de sus subunidades. Sin embargo, no suele teñirse todo el adenoma, lo cual indica que algunas áreas han perdido la capacidad de síntesis hormonal. En un pequeño porcentaje de los tumores, tras su exéresis quirúrgica se comprueba que son capaces de liberar *in vitro* mínimas cantidades de gonadotropinas.

Cuadro clínico

La presentación clínica más habitual consiste en manifestaciones neurológicas. Las manifestaciones endocrinológicas son muy variadas; la mitad de los varones afectados refiere pérdida de la libido, impotencia e infertilidad, y una minoría, las manifestaciones contrarias, es decir, incremento de la sexualidad. El volumen testicular suele ser normal, aunque existen descripciones aisladas de un gran incremento testicular en casos de hipersecreción de FSH. En las mujeres premenopáusicas, la manifestación clínica es la oligomenorrea que, al observarse una elevación de las gonadotropinas, se atribuye erróneamente a fallo ovárico prematuro, si bien los estrógenos son normales o elevados.

Diagnóstico

Se han detectado elevaciones de las concentraciones de gonadotropinas o sus subunidades, en todas las combinaciones posibles. En los varones, con la elevación de la LH se observa un aumento de la testosterona. En la mayoría de los tumores están elevadas las dos gonadotropinas, con un aumento más pronunciado de la FSH. Cuando las gonadotropinas no están elevadas, siempre es evidente un incremento de la subunidad α o del cociente α/LH o α/FSH. Al contrario de lo que ocurre en individuos sanos, alrededor del 50% de los pacientes con gonadotropinomas presenta secreción de LH y FSH tras la administración de TRH y ausencia de elevación de gonadotropinas tras la administración de Gn-RH.

Estas respuestas anómalas permiten el diagnóstico diferencial entre los gonadotropinomas y los tumores no secretores. El diagnóstico diferencial con el hipogonadismo primario se basa en la clínica y los datos bioquímicos; los pacientes con hipogonadismo acuden a consulta por clínica relacionada y suelen referir problemas en el desarrollo puberal, mientras que los pacientes con gonadotropinomas lo hacen por problemas visuales. En caso de duda, la estimulación con gonadotropina coriónica en los varones provoca un aumento de la testosterona en los gonadotropinomas, pero no en los hipogonadismos primarios. En la mujer posmenopáusica, la diferenciación entre gonadotropinoma y tumor no secretante es difícil, y en la premenopáusica se han realizado diagnósticos erróneos de fallo ovárico prematuro. Los tumores secretores de gonadotropinas se asocian con diversos grados de hipopituitarismo por la compresión del tejido hipofisario normal por el adenoma. La RM suele revelar la existencia de un macroadenoma con extensión supraselar y paraselar.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la intervención quirúrgica transesfenoidal seguida de radioterapia convencional o estereotáxica. No existe tratamiento médico satisfactorio.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Melmed S. The Pituitary. 3.ª ed. Los Ángeles: Cedars-Sinai Medical Center, 2011.

TUMORES HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES*

Concepto, etiología y anatomía patológica

Se denominan tumores no funcionantes a los adenomas hipofisarios que no segregan ninguna hormona hipofisaria en exceso. Las únicas manifestaciones endocrinas que producen son las de hipofunción por compresión del tejido hipofisario normal o una discreta hiperprolactinemia por compresión del tallo hipofisario. Estos tumores se presentan clínicamente por sus manifestaciones neurológicas, tras haber alcanzado el tamaño de macroadenomas extraselares.

Algunas células tumorales sintetizan hormonas que pueden detectarse en su citoplasma, pero no son capaces de secretarlas o bien secretan fragmentos no detectables por los sistemas de análisis. A veces secretan la subunidad α de las hormonas glucoproteicas, pero como esta subunidad no tiene acción biológica, no provoca manifestaciones clínicas. Se ha sugerido que los tumores no funcionantes forman un *continuum* con los gonadotropinomas, de los que sólo se diferenciarían en la capacidad para ensamblar las subunidades y secretarlas a la circulación.

En el momento del diagnóstico, estos tumores suelen ser macroadenomas con un grado variable de expansión supraselar, algunos muy invasivos. Pueden presentar quistes y necrosis. Por inmunohistoquímica, en algunos casos se detectan hormonas hipofisarias intracitoplasmáticas, en general, gonadotropinas y, en un número importante,

*F. F. Casanueva

*F. F. Casanueva

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la subunidad α. Muy raras veces se descubren moléculas de la familia POMC y, en una proporción elevada, estos tumores corresponden a los denominados oncocitomas (*null cell* adenomas).

Cuadro clínico

Los tumores hipofisarios no secretores comprenden el 20%-25% del total y son casi tan frecuentes como los secretores de GH, sólo superados por los prolactinomas. Son más frecuentes en las décadas de los 40 y 50 años y no tienen preferencia por ningún género. Su incidencia es de 4,5 casos por millón y año y su prevalencia, de 50 casos por millón. Clínicamente suelen presentarse con manifestaciones neurológicas. Las manifestaciones endocrinológicas más comunes son grados variables de hipopituitarismo (evidentes en el 10% de los pacientes). La discreta hiperprolactinemia funcional raras veces ocasiona manifestaciones clínicas en el varón y produce galactorrea en la mujer. En ocasiones, la presentación clínica se debe a una hemorragia súbita en un tumor previamente desconocido. Ocasionalmente pueden presentarse como hipotiroidismo secundario o como fracaso suprarrenal agudo en una situación de estrés.

Diagnóstico

Ante la sospecha de un tumor hipofisario no secretor debe realizarse la exploración por técnicas de imagen. En la mayoría de los casos, la RM pone de manifiesto un macroadenoma con afección variable de los tejidos próximos y áreas de necrosis frecuentes.

No se observan elevaciones bioquímicas de las hormonas hipofisarias, con excepción de un leve aumento de la PRL en el 50% de los pacientes. Es muy frecuente la disminución de las concentraciones de gonadotropinas, testosterona y otras hormonas hipofisarias. En el 10%-20% de los casos se detectan concentraciones elevadas de la subunidad α, dato muy útil para el seguimiento ulterior del paciente tratado.

El diagnóstico diferencial con otros tumores hipofisarios puede realizarse por la ausencia de clínica sugestiva de hipersecreción hormonal. Estos tumores se diferencian de los prolactinomas por la presencia de concentraciones moderadamente elevadas de PRL con respecto a la masa tumoral, que se reducen muy rápidamente con agonistas dopaminérgicos, sin que se modifique prácticamente el tamaño tumoral.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica del adenoma por vía transesfenoidal, incluso en casos con extensión supraselar. Dejados a su evolución espontánea, estos tumores crecen con mucha lentitud, por lo que, en pacientes de edad avanzada o con riesgo operatorio, puede ser apropiada una actitud expectante, siempre que no exista riesgo para el quiasma óptico. Tras la cirugía, la recidiva es frecuente.

En adenomas con receptores de somatostatina se han comunicado efectos beneficiosos tras el tratamiento con lanreótido u otros análogos de esta hormona. Este tratamiento no reduce de forma evidente el tumor pero sí puede descomprimir el quiasma óptico. En ocasiones se han observado efectos beneficiosos del tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Tras la cirugía, la mayoría de estos pacientes requiere tratamiento continuado de sustitución hormonal en relación con el déficit hipofisario residual.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Melmed S. The Pituitary. 3.ª ed. Los Ángeles: Cedars-Sinai Medical Center, 2011.

PANHIPOPITUITARISMOS*

Concepto

Los hipopituitarismos son un conjunto de afecciones de etiología diversa que ocasionan la pérdida total o parcial de la función adenohipofisaria. Cuando la lesión afecta a una o varias hormonas se denomina hipopituitarismo y cuando se hallan involucradas todas, panhipopituitarismo. Las manifestaciones clínicas dependen de la extensión del déficit, del tipo de hormona u hormonas afectadas, de la edad del paciente y de la velocidad de instauración, y son más relevantes cuando las hormonas ausentes controlan glándulas periféricas (TSH, ACTH, Gn-RH) que cuando controlan funciones deslocalizadas o de importancia muy focal (GH, PRL). Las manifestaciones clínicas de hipopituitarismo se producen cuando se ha destruido el 75% de la glándula, si bien con pruebas de exploración dinámica es posible detectar déficits de menor extensión. Con la destrucción del 90% de la glándula se produce un déficit total. La instauración rápida del déficit provoca manifestaciones clínicas más precoces. Un paciente puede tener un déficit reversible si el tumor o la masa que comprime la hipófisis normal son extirpados/reducidos, o irreversible, cuando existe un daño permanente como, por ejemplo, tras radioterapia.

Etiología

Los hipopituitarismos se dividen en dos categorías: primarios y secundarios. Los primarios se deben a la ausencia o destrucción de las células hipofisarias, mientras que los secundarios son debidos a alteraciones hipotalámicas o del tallo hipofisario (tabla 15-13) que originan un déficit de estímulos sobre la hipófisis.

Hipopituitarismos primarios

Los tumores hipofisarios y su tratamiento son la causa más frecuente de hipopituitarismo. No existen dudas acerca de que el crecimiento dentro de la silla turca de un tumor hipofisario o extrahipofisario, e incluso de un aneurisma vascular, origina destrucción o anulación por compresión del tejido hipofisario normal. En un macroadenoma, el déficit más común es el de GH, mientras que en pacientes con microadenoma es el de gonadotropinas. La necrosis isquémica de la hipófisis con infarto, necrosis y posterior fibrosis, asociada a un parto complicado, se denomina *síndrome de Sheehan*. Otras situaciones de necrosis hipofisaria son arteritis de la temporal y diversas vasculitis, meningitis, malaria, hemocromatosis, eclampsia, hipovitaminosis e incluso puede aparecer la necrosis sin enfermedad previa alguna.

En la diabetes mellitus puede producirse necrosis hipofisaria sin otra manifestación clínica que la reducción en las necesidades diarias de insulina. El tratamiento anticoagulante y los cambios en la presión

Tabla 15-13 Etiología de los hipopituitarismos

Primarios
Tumor hipofisario
Tumor con crecimiento o metástasis intraselar
Aneurisma vascular intraselar
Necrosis isquémica de la hipófisis (síndrome de Sheehan)
Apoplejía hipofisaria
Alteraciones hipofisarias por infecciones, granulomatosis
Alteraciones autoinmunitarias (hipofisitis linfocitaria)
Enfermedades infiltrativas
Silla turca vacía
Alteraciones metabólicas
Yatrógeno
Traumatismo craneoencefálico
Secundarios
Sección física o funcional del tallo hipofisario
Tumor
Aneurisma
Traumatismo craneoencefálico
Yatrogenia
Afecciones hipotalámicas
Tumor primario o metastásico
Procesos inflamatorios, infecciosos, granulomatosos o autoinmunitarios
Traumatismo craneoencefálico
Nutricionales
Psíquicas
Yatrógenas
Idiopáticas

*F. F. Casanueva

intracraneal pueden también dar lugar a esta lesión. Los casos de necrosis isquémica o hemorragia en el interior de un tumor hipofisario (apoplejía hipofisaria), que presentan una prevalencia de hasta el 17%, ocasionan hipopituitarismos de intensidad variable. Su cuadro clínico característico consiste en cefalea muy intensa, amaurosis, oftalmoplejía e irritación subaracnoidea, que pueden acompañarse de pérdida de conciencia, lo cual a veces requiere descompresión quirúrgica o médica inmediata. En ocasiones no existen manifestaciones clínicas.

Los traumatismos craneales, incluso de intensidad moderada, pueden causar daño hipofisario y también hipotalámico, con desarrollo de déficit de GH e hipopituitarismo, que puede ser evidente inmediatamente tras el suceso o meses, o incluso años, más tarde. En ocasiones permanecen sin diagnosticar. Algunos procesos infecciosos pueden ocasionar hipopituitarismo, al igual que otros, granulomatosos de tipo sarcoidosis, si bien estos últimos afectan con mayor frecuencia a la neurohipófisis. En los últimos tiempos se ha comunicado un número creciente de casos de hipopituitarismo con una base inmunológica. Su cuadro típico es el de una mujer en el puerperio que desarrolla un hipopituitarismo y un presunto tumor hipofisario; tras la cirugía, el estudio histológico pone de manifiesto una hipofisitis no tumoral parcialmente necrótica con un gran infiltrado linfocitario. Este cuadro se ha denominado «hipofisitis» linfocitaria y cada vez se diagnostica con mayor frecuencia sin relación con la gestación e incluso en varones.

La hemocromatosis puede causar hipopituitarismo por depósito de hierro en las células hipofisarias, generalmente en las gonadotropas (los depósitos pueden demostrarse en la RM); suele afectar también al hipotálamo y, en ocasiones, a las gónadas. Varios tipos de cáncer que metastatizan en la hipófisis y el hipotálamo, como los de pulmón y mama, son causa de hipopituitarismo. Se han descrito déficits hipofisarios, fundamentalmente de gonadotropinas y TSH, en la insuficiencia renal crónica, que se resuelven tras el trasplante renal. En menos del 10% de los pacientes con síndrome de la silla turca vacía congénito o adquirido existen grados variables de hipopituitarismo; lo habitual es la normalidad funcional. Un proceso aterosclerótico de la carótida interna puede generar un aneurisma dilatado hacia la silla turca y un hipopituitarismo por compresión que produce una imagen característica en la RM.

Entre las causas yatrógenas de hipopituitarismo destaca el tratamiento quirúrgico de tumores hipofisarios, especialmente si son de gran tamaño y destruyen estructuras vecinas o el cirujano no es muy hábil. Otra causa importante es la radioterapia de la zona, para el tratamiento de lesiones malignas de cabeza y cuello; la hipófisis infantil es más sensible a las radiaciones ionizantes que la adulta. Por último, el hipopituitarismo puede ocurrir sin causa aparente y lo más común es que, en este caso, afecte a pocas hormonas y sea esporádico, aunque se han comunicado algunos pacientes con este trastorno de transmisión autosómica o ligada al cromosoma X.

Hipopituitarismos secundarios

Pueden deberse a varias lesiones del SNC o del hipotálamo, cuya característica común es la interrupción del flujo normal de los factores liberadores hipotalámicos hacia la hipófisis. Los hipopituitarismos secundarios presentan, por lo general, una respuesta hipofisaria casi normal ante la administración de las hormonas que estimulan la hipófisis (GH-RH, TRH, Gn-RH, CRH) y una ausencia de respuesta ante los estímulos hipotalámicos (hipoglucemia, metopirona, clomifeno). Por otra parte, la diabetes insípida es una manifestación frecuente en las alteraciones hipotalámicas y excepcional en los hipopituitarismos primarios.

Las alteraciones del tallo hipofisario actúan como una sección física o funcional, con lo que interrumpen el flujo de las neurohormonas hipotalámicas. Las causas más frecuentes son las secciones traumáticas, sobre todo las fracturas de la base del cráneo y las secuelas quirúrgicas. En estos casos puede producirse una hiperprolactinemia moderada, así como una diabetes insípida permanente o transitoria. Asimismo, cualquier obstáculo externo al flujo de los vasos porta provoca efectos similares, situación que ocurre en la compresión debida a tumores hipofisarios o extraselares o a aneurismas.

Entre las alteraciones del hipotálamo que producen un déficit de los factores liberadores hipofisarios *(releasing hormones)* y, por tanto, hipopituitarismo se incluyen los tumores primarios o metastásicos del hipotálamo o del tercer ventrículo y las neoplasias infiltrantes, como linfomas o leucemias. En los tumores ocupantes de espacio, sus efectos son más intensos al acercarse a la eminencia media. Entre ellos merecen destacarse los pinealomas, que se asocian a pubertad precoz e hipogonadismo, y el craneofaringioma, que es la causa de hipopituitarismo más frecuente en niños.

La sarcoidosis, la hemocromatosis y las lipoidosis suelen cursar con disminución de TSH, gonadotropinas y GH y, con menor frecuencia, de otras hormonas hipofisarias y elevación de PRL. De igual forma, las agresiones que afectan al hipotálamo o el SNC inducen un hipopituitarismo secundario que no siempre se resuelve tras la reversión del cuadro de base.

A pesar de que se desconoce el mecanismo de acción, se sabe que alteraciones psíquicas o del peso corporal pueden provocar deficiencias funcionales hipotalámicas; por ejemplo, la malnutrición, incluida la anorexia nerviosa, puede cursar con amenorrea que se corrige al retornar al peso normal. El estrés induce un hipogonadismo hipogonadotropo reversible y, en cuanto a la secreción de GH, se conoce el enanismo por deprivación afectiva que se corrige al desaparecer esta.

Las causas yatrógenas pueden ser muy variadas: desde el déficit de ACTH tras tratamientos prolongados con glucocorticoides o la secreción alterada de gonadotropinas que puede seguir al tratamiento con anticonceptivos hasta las lesiones irreversibles causadas por el tratamiento con citostáticos o irradiación terapéutica del área hipotalámica. Por último, en ocasiones no se encuentra una etiología para el hipopituitarismo, que cursa generalmente con déficits aislados. Merecen destacarse el déficit de Gn-RH que conduce a un hipogonadismo hipogonadotropo asociado a anosmia *(síndrome de Kallmann)* o los déficits secretores de GH con alteración del crecimiento, que son en su mayoría de etiología hipotalámica.

Cuadro clínico

En general, en los niños se manifiesta por una alteración del crecimiento y del desarrollo puberal, mientras que en los adultos se presenta como hipogonadismo. En su forma más extensa o de panhipopituitarismo, típico de la apoplejía hipofisaria o de la hipofisectomía posquirúrgica, la diabetes insípida se presenta en horas y la insuficiencia suprarrenal, en pocos días. Por el contrario, en los hipopituitarismos que se instauran gradualmente, el cuadro clínico puede pasar inadvertido durante años o indefinidamente.

En el *síndrome de Sheehan* o *necrosis hipofisaria posparto*, el cuadro característico es el de un alumbramiento complicado con hemorragia e hipotensión o *shock* que se resuelve con tratamiento médico. Tras el parto, no se produce lactación debido al déficit secretor de PRL y, en ocasiones, no reaparece la menstruación o vuelve a desaparecer al cabo de unos meses (déficit de LH y FSH) y, meses después de instaurarse el déficit de gonadotropinas se produce involución mamaria. A este cuadro se añaden hipotiroidismo y déficit suprarrenal secundarios. El déficit suprarrenal cursa con despigmentación de la piel, sobre todo de las aréolas mamarias, y pérdida del vello axilar y pubiano. El síndrome de Sheehan había llegado a ser una rareza en España, pero se está volviendo más frecuente en inmigrantes procedentes de países con bajos niveles de asistencia sanitaria al parto.

Un cuadro similar se presenta en el panhipopituitarismo por apoplejía hipofisaria en el cual, además de lo anterior, la piel pierde su turgencia característica y adquiere un aspecto céreo y frío, la cara está abotargada y pálida con arrugas muy finas características, sobre todo alrededor de la boca, las cejas despobladas, y el paciente presenta un aspecto prematuramente avejentado. También existe pérdida del vello axilar y pubiano en ambos géneros y atrofia de mamas o testículos. Psíquicamente, los pacientes pueden presentar un cuadro que varía desde la apatía hasta síntomas psicóticos acusados. La ausencia de GH provoca manifestaciones clínicas de escasa intensidad en pacientes adultos y un déficit de crecimiento en niños, los cuales se estudiarán en el capítulo correspondiente.

Diagnóstico

El patrón clínico y bioquímico en los casos de panhipopituitarismo es una sumatoria del de los déficits aislados de cada hormona hipofisaria. Una vez demostrado el déficit hormonal se debe proceder al diagnóstico diferencial, que implica: a) excluir un fallo hormonal primario de las

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

glándulas diana (gónada, tiroides, suprarrenal); b) establecer si se trata de una hipofunción hipofisaria primaria o secundaria (hipotalámica), y c) determinar si la causa es un trastorno no endocrino. El fallo pluriglandular de etiología autoinmunitaria cursa con un cuadro clínico básicamente similar y, aunque la intensidad del déficit hormonal es mayor cuando la causa es primaria, este dato no permite establecer el diagnóstico. Sugiere un cuadro pluriglandular la presencia de otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes mellitus tipo 1 y vitíligo. También debe establecerse el diagnóstico diferencial con lesiones hipotalámicas; por ejemplo, la anosmia orienta el diagnóstico de hipogonadismo hacia un síndrome de Kallmann, si bien la etiología sólo puede confirmarse mediante pruebas bioquímicas. Asimismo, debe considerarse la posibilidad de que el cuadro sospechado de hipopituitarismo se deba a enfermedades no endocrinas, como alteraciones psiquiátricas (anorexia nerviosa) o nutricionales (malnutrición u obesidad).

Tratamiento

Debe establecerse una vez evaluado el déficit y consiste en la sustitución hormonal «de por vida». Inicialmente, esta se lleva a cabo con glucocorticoides, dado que los pacientes presentan un déficit crónico suprarrenal y, a continuación, con hormonas tiroideas. El tratamiento con esteroides gonadales se adecua a las necesidades de cada paciente. Se establece sustitución para el déficit de GH en niños y, en la actualidad, también en muchos adultos, pero nunca para los de PRL. El tratamiento pormenorizado se describe en los diferentes apartados de los déficits hormonales primarios.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Lamberts SW. Hypopituitary control and complications study (HypoCCS): a decade of an outcomes assessment observational study. J Endocrinol Invest 2008; 31: 2-5.

HIPOPITUITARISMOS PARCIALES

Déficit de hormona de crecimiento en la infancia. Diagnóstico diferencial de la talla baja*

Concepto

La deficiencia de hormona del crecimiento (DGH) se caracteriza por retardo de crecimiento y maduración debido a una deficiencia de la secreción de GH y/o de su acción biológica. En los pacientes con DGH, la talla alcanzada en la edad adulta es inferior a la normal, lo que da lugar a la talla baja de origen hipofisario. La DGH puede presentarse aislada o asociada a la deficiencia de otras hormonas hipofisarias.

Etiología

La DGH puede ser congénita o adquirida y su prevalencia es de 1 por 3840 niños, aunque varía según los criterios diagnósticos y el origen étnico. Se estima que hasta un 75% de los casos de DGH son idiopáticos. La DGH congénita se manifiesta según dos patrones bien diferenciados. El primero se relaciona con asfixia perinatal y el segundo, que puede asociarse a cromosomopatías, aparece durante la lactancia y se asocia con malformaciones embriológicas prenatales tempranas, anomalías en el macizo facial y micropene. Entre el 10%-12% de los niños con hipopituitarismo congénito presenta mutaciones monogénicas del gen de la GH o de sus precursores que causan DGH. Actualmente, las alteraciones genéticas asociadas a DGH se clasifican en:

- *DGH familiar aislada.* Se conocen al menos cuatro tipos mendelianos que varían en la gravedad de la DGH, el patrón de transmisión hereditaria, el gen afectado y la respuesta al tratamiento con GH (tipos IA, IB, II y III —ligado al cromosoma X—).
- *Deficiencia familiar combinada de hormonas hipofisarias.* En estos casos, existen mutaciones que afectan a distintos factores de trascripción hipofisarios implicados en la regulación del desarrollo fetal de las diferentes líneas celulares hipofisarias y en el control transcripcional del gen GH1.
- *Alteraciones embriológicas e hipocrecimiento de origen prenatal,* que ocasionan un déficit hipofisario global. También existen mutaciones que inactivan el receptor o las señales posreceptor (STAT5b) de la GH (síndromes de insensibilidad a la GH) y deleciones del gen de IGF-I y de su receptor. En estos casos, las concentraciones séricas de GH son elevadas, mientras que las de IGF-I, IGFBP3 y GHBP son bajas. El síndrome clásico de insensibilidad a la GH se conoce como *síndrome de Laron*.

Otra etiología es el síndrome de GH bioinactiva, en el que los pacientes presentan fenotipo similar al de la DGH, concentraciones plasmáticas de GH normales o algo elevadas, y disminuidas de IGF-I, que se incrementan con el tratamiento con GH. En la mayoría de los casos, la DGH adquirida se considera idiopática, pero se puede deber a tumores de la región hipotálamo-hipofisaria, traumatismos craneoencefálicos e infecciones. El tratamiento de las neoplasias de esta localización es también causa frecuente de DGH adquirida. El craneofaringioma puede producir durante mucho tiempo únicamente un retardo de crecimiento por afección selectiva de la GH. Los otros tumores del SNC con sintomatología de hipertensión endocraneal ocasionan, en general, una deficiencia hipofisaria global; la GH es la hormona implicada más frecuentemente. El tratamiento con irradiación craneal de tumores distantes del área hipotálamo-hipofisaria puede causar DGH aislada cuando la irradiación supera los 50 Gy. El segundo grupo de causas adquiridas lo constituyen las DGH parciales de tipo idiopático que aparecen una vez superada la primera infancia. La transitoriedad de estas DGH se confirma al comprobar la normalidad de la GH en la edad adulta. De ellas, la mejor identificada es la DGH transitoria en la edad peripuberal.

Cuadro clínico

El déficit clásico de GH determina un fenotipo peculiar caracterizado por un hipocrecimiento armónico, facies de «querubín», frente abombada y puente nasal escasamente desarrollado, aunque el cuadro clínico es distinto según su etiología y la época de la vida en que se presente. Así, en el período neonatal y la primera infancia, el recién nacido presenta micropene y criptorquidia, crisis de hipoglucemia y, en ocasiones, ictericia, lo que demuestra que la DGH se asocia a deficiencias de Gn-RH, TSH y cortisol. El diagnóstico de DGH aislada es muy difícil en este período de la vida, aunque ya entre el primer y el segundo año puede observarse una tendencia a un progresivo deterioro de la curva de crecimiento y la aparición de obesidad. En la segunda infancia y en el período peripuberal es muy sugestiva la progresiva «pérdida de percentiles» que se observa en la curva de crecimiento.

La edad ósea está siempre muy retardada. En muchos casos, especialmente en las deficiencias parciales, el único signo es el deterioro de la curva de crecimiento, que coloca al niño por debajo del percentil tres (dos desviaciones estándar). Durante el período peripuberal es característico el progresivo enlentecimiento de la velocidad de crecimiento. En 2 o 3 años, la talla se sitúa por debajo del percentil tres y los signos puberales no aparecen. Este cuadro clínico, más frecuente en el sexo masculino, corresponde a la denominada cronopatía de la pubertad, retardada en su forma grave en la que existe DGH. En general, el cuadro se resuelve cuando se inicia la pubertad y las hormonas sexuales inducen el aumento de secreción de GH típico del brote puberal.

En las formas secundarias, el dato de mayor interés es la «ruptura de la curva de crecimiento»; es decir, un enlentecimiento mucho más acusado de la velocidad de crecimiento anterior o coincidente con el período peripuberal. Si existe el antecedente de una intervención médico-quirúrgica debe seguirse la curva de crecimiento y, si esta se enlentece, se sospechará la existencia de DGH.

Diagnóstico

El diagnóstico de la DGH se basa en la valoración de los datos clínicos, radiológicos y hormonales, ninguno de ellos determinante. Excepto en el período neonatal, el patrón de crecimiento que ha conducido al niño a la talla baja es el elemento fundamental para el diagnóstico. En los casos secundarios a tratamiento de tumores del SNC, la talla puede ser normal, pero la desaceleración de la velocidad de

*A. Carrascosa Lezcano

crecimiento es muy llamativa. La ausencia de signos puberales en la edad cronológica de la pubertad debe hacer sospechar una deficiencia asociada de gonadotropinas. Debido a que la secreción normal de GH se produce de forma cíclica con ondas predominantes en la fase de sueño profundo y es mínima durante la vigilia, es preciso realizar test de estimulación para conocer la capacidad secretora de GH de la hipófisis.

Clásicamente, la definición bioquímica de DGH ha sido una concentración estimulada de GH inferior a 10 ng/mL, en respuesta a dos pruebas de estimulación. Los estímulos más empleados son la hipoglucemia insulínica, el propranolol más ejercicio, la clonidina, la L-DOPA, la arginina y el ejercicio. Para interpretar correctamente estos test conviene tener en cuenta diversas consideraciones: a) existen niños que pueden no responder a los estímulos sin tener enfermedad alguna; b) la cifra considerada «ideal» de 10 ng/mL varía según las técnicas utilizadas; por ello, cada clínico debe conocer la técnica que utiliza su laboratorio y sus cifras de normalidad, y c) el pico de GH varía con la edad; así, en la pubertad, debe exigirse un pico mínimo de 15-20 ng/mL. Los resultados de las pruebas de estimulación son muy orientativos, pero no definitivos, para el diagnóstico de DGH.

Las determinaciones de las concentraciones de IGF-I, IGFBP3 y de su subunidad ácido-lábil proporcionan una importante información y algunos autores las utilizan de modo sistemático. No obstante, conviene recordar que estas cifras varían según la edad y el estado nutricional. En nuestra experiencia y en la segunda infancia, las concentraciones normales de IGF-I son de 152,6 ± 68,4 ng/mL (25,72 ± 11,53 mmol/L) y en la pubertad, de 307,6 ± 277 ng/mL (51,85 ± 46,69 mmol/L). En un niño con DGH se debe evaluar el resto de la función hipofisaria para identificar posibles deficiencias combinadas de las hormonas de la hipófisis anterior o una diabetes insípida.

A veces, sólo la respuesta terapéutica al tratamiento con GH exógena, con un marcado aumento de la velocidad de crecimiento *(catch-up),* permite asegurar *a posteriori* el diagnóstico de DGH.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración de GH recombinante (rhGH), que no sólo se emplea en los casos en que existe una DGH bien establecida, sino que también ha demostrado su eficacia en otros síndromes con talla baja. En España, este tratamiento está autorizado en la DGH, el síndrome de Turner, la insuficiencia renal crónica IRC, el síndrome de Prader-Willi y los niños con retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) sin recuperación del crecimiento a la edad de 4 años. Las dosis recomendadas oscilan entre 0,025 y 0,035 mg/kg de peso y día en la DGH y son de 0,050 mg/kg de peso y día en los síndromes de Turner y de Prader-Willi y en la IRC. En los niños con antecedente de RCIU y que no respondan a dosis convencionales estas pueden incrementarse hasta 0,060 mg/kg de peso y día. Los efectos colaterales de la rhGH (cefaleas al inicio del tratamiento y descenso de los valores de tiroxina) son mínimos con las dosis indicadas. La supuesta capacidad de la rhGH para inducir crecimiento tumoral ha sido desmentida en numerosos estudios.

La deficiencia de gonadotropinas debe tratarse a la edad en que la mayoría de la población inicia la pubertad (10-12 años en las niñas, 12-14 años en los niños) para alcanzar una mejor talla final sin proporciones eunucoides. Si existen otros déficits de hormonas hipofisarias deben también tratarse (v. caps. correspondientes). Los niños con talla baja por insensibilidad a la GH se tratan con IGF-I recombinante.

Diagnóstico diferencial de la talla baja

Se considera talla baja patológica la situada por debajo del percentil tres para la edad cronológica del paciente. La manera más práctica de abordar el problema consiste en distinguir entre talla baja proporcionada y talla baja desproporcionada, según la relación tronco/extremidades sea o no adecuada. En la tabla 15-14 se describen las principales causas de la talla baja.

Ante un paciente con talla baja proporcionada debe descartarse en primer lugar la patología renal, hepática, cardíaca, etc. En algunos casos, las características físicas del niño pueden orientar el diagnóstico; por ejemplo, el aspecto aniñado sugiere DGH o glucogenosis; la prominencia abdominal, un síndrome malabsortivo; la ausencia de caracteres sexuales secundarios en una niña en período puberal, un síndrome de Turner. Otros datos orientativos de este último son presencia de hipertelorismo, orejas de implantación baja y edemas en extremidades inferiores, en el momento del nacimiento. En otros casos con talla baja armónica, la anamnesis detallada permite establecer el diagnóstico de retraso de crecimiento intrauterino.

Cuando un niño presenta talla baja armónica y no existen antecedentes ni características físicas destacables, se plantea el diagnóstico diferencial entre DGH y las variantes de la normalidad. Estas se dividen en: a) talla baja constitucional, en la que el patrón de crecimiento se sitúa paralelamente siempre por debajo del percentil tres y no existe retardo de la maduración ósea; b) talla baja familiar, con patrón de crecimiento análogo al anterior y con familiares de talla baja, y c) retardo de crecimiento y maduración, en el que existe un importante retardo de maduración ósea y una pubertad retrasada, aunque en muchas ocasiones la talla final es aceptable. La talla baja desproporcionada es típica de las displasias óseas.

Tabla 15-14 Principales causas de la talla baja

Talla baja proporcionada
Patológica
Origen prenatal
Retardo de crecimiento intrauterino
Infecciones fetales
Drogadicción
Algunos síndromes dismórficos (Cornelia de Lange, Bloom)
Anomalías cromosómicas (trisomías, síndrome de Turner)
Origen posnatal
Malnutrición
Enfermedades crónicas (gastrointestinales, infecciosas, renales, hematológicas)
Fármacos (glucocorticoides, ciproheptadina)
Endocrinopatías (deficiencia de GH, hipotiroidismo, hipercorticismo)
Variante de la normalidad
Talla baja constitucional
Talla baja familiar
Retardo de crecimiento y maduración
Talla baja desproporcionada
Displasias óseas (acondroplasia, enfermedad de Morquio, displasia poliepifisaria)

GH: hormona del crecimiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 63: 121-130.

Drake A, Kelnar Ch. The evaluation of growth and the identification of growth hormone deficiency. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2006; 91: 61-67.

Walenkamp MJ, Wit JM. Genetic disorders in the growth hormone - insulin-like growth factor-I axis. Horm Res 2006; 66: 221-230.

Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R et al. The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr 2003; 143: 415-421.

Déficit de hormona del crecimiento en la edad adulta*

Históricamente se consideró que el déficit de GH adquirido en la edad adulta no tenía repercusiones clínicas, sin que necesitara, por tanto, diagnóstico ni tratamiento sustitutivo. Esta situación ha cambiado en los últimos años, al admitirse la existencia del «síndrome de déficit de GH en el adulto», que muestra un aumento de morbimortalidad que se corrige en parte con la administración de GH.

*F. F. Casanueva

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 15-15 Etiología del déficit de GH en pacientes adultos

ETIOLOGÍA	TIPO	PORCENTAJE (%)
Tumor hipofisario	No funcionante	24,3
	Funcionante	21,4
Tumor hipotalámico	Craneofaringioma	10,8
	Otros	5,5
Déficit aislado de GH	Congénito	20,1
	Adquirido	6,9
Síndrome de Sheehan		3,0
Traumatismo craneoencefálico		2,4
Hipofisitis linfocitaria		0,8
Otros		4,8

GH: hormona del crecimiento.

Etiología

El déficit de GH en el adulto puede ser aislado, pero es más frecuente observarlo en el contexto del déficit múltiple de hormonas hipofisarias o panhipopituitarismo. Suele deberse a una enfermedad hipotálamo-hipofisaria previa o a su tratamiento (tabla 15-15). Así, su causa más frecuente es un tumor hipofisario cuya masa lesiona la zona sana de la hipófisis, comprime el tallo hipofisario, lesiona el hipotálamo o ejerce una combinación de estos efectos. El daño colateral del tratamiento quirúrgico o radioterápico es en sí mismo una causa de déficit de GH. El traumatismo craneoencefálico es una de las causas más frecuentes de déficit aislado de GH.

Cuadro clínico

Los síntomas del déficit de GH en el adulto en muchos casos únicamente se ponen de manifiesto mediante anamnesis dirigida. Los pacientes presentan pérdida general de vitalidad y energía, de la calidad de vida relacionada con la salud, humor ansioso o depresivo, aislamiento social, intolerancia al frío y descenso de las habilidades neurocognitivas. Como signos, existe aumento de la adiposidad, sobre todo visceral, con disminución de la masa muscular, pérdida de fuerza y coordinación motora, reducción de masa ósea y piel fina y seca. El cuadro resulta difícil de diferenciar del envejecimiento fisiológico.

Uno de los hallazgos más relevantes es que pacientes con panhipopituitarismo tratados con sustitución hormonal pero sin tratamiento con GH presentan el doble de morbimortalidad cardiovascular que la población normal y una prevalencia alta de dislipemia. El tratamiento sustitutivo con GH reduce el perfil de riesgo cardiovascular, pero sigue sin demostrarse que aumente la esperanza de vida de los pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico de déficit de GH en el adulto sólo debe realizarse en los pacientes que sean susceptibles de tratamiento. A diferencia del cuadro en niños, la clínica es de escasa ayuda por la levedad del cuadro y la falta de datos auxológicos. Por ello, el diagnóstico debe realizarse en un contexto clínico apropiado, sobre todo en pacientes con alguna etiología de las antes mencionadas. La determinación aislada de GH en plasma no es diagnóstica y, aunque concentraciones muy bajas de IGF-I sí lo son, en la mayoría de los pacientes con déficit de GH las cifras de IGF-I son normales. Por tanto, el diagnóstico debe establecerse en general mediante pruebas dinámicas de estimulación de GH. Los test de utilidad en el paciente adulto son:

Test de hipoglucemia insulínica. Se considera que existe un déficit grave de GH cuando tras inducir una hipoglucemia clínica y bioquímicamente demostrada el pico más alto de GH es menor o igual a 3 ng/mL (0,13 mmol/L). En la actualidad, la utilización de este test ha disminuido. Está contraindicado en ancianos y en pacientes con patología coronaria o convulsiones y proporciona valores reducidos con el aumento de la edad y el peso corporal.

Test de glucagón. Presenta el mismo valor de corte que la hipoglucemia y también se ve influido negativamente por la edad y el peso corporal.

GH-RH más arginina. En el momento actual es el test más empleado. Concentraciones inferiores a 9 ng/mL (0,39 mmol/L) indican déficit grave. No está influido por la edad y sí por la obesidad.

Test de GH-RH más GHRP-6. Este test, de reciente introducción, se encuentra extensamente validado, no se modifica con la edad y muy poco con la adiposidad. Valores inferiores a 10 ng/mL (0,43 mmol/L) indican déficit de GH grave.

En pacientes con múltiples déficits hipofisarios y valores de IGF-I inferiores a 3 desviaciones estándar se ha postulado que el déficit de GH puede establecerse directamente sin pruebas de estimulación. En pacientes adultos con varios déficits hipofisarios sólo se requiere una de las pruebas anteriores para establecer el diagnóstico. Los pacientes con diagnóstico de déficit de GH en la infancia deben ser revalorados con otro test al llegar a la edad adulta.

Tratamiento

Al igual que sucede con otros déficits hormonales, el tratamiento sustitutivo con GH es el adecuado, sin que exista límite de edad para su administración. El déficit aislado de GH también debe tratarse, si bien el consenso actual sobre la enfermedad no acepta el déficit aislado «idiopático» como indicación de tratamiento. Este se debe iniciar con la dosis más baja posible (0,1-0,2 mg/día), que se ajustará cada 15-30 días, hasta lograr cifras de IGF-I en las zonas altas de la normalidad, intentando evitar la aparición de efectos secundarios. Entre estos, los más frecuentes son edemas, síndrome del túnel carpiano y artralgias que ceden al suspender o reducir la dosis del tratamiento. La dosis final necesaria suele ser superior en el género femenino. En el seguimiento de los pacientes deben valorarse parámetros clínicos, lipídicos y metabólicos, como los test de calidad de vida relacionada con la salud y la hemoglobina glucosilada. No se ha observado aumento de la incidencia de neoplasias, durante el tratamiento con GH, si bien entre sus contraindicaciones se encuentran la enfermedad maligna activa, la hipertensión intracraneal benigna y la retinopatía diabética.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Casanueva FF, Pombo M, Leal A, Popovic V, Diéguez C. Growth Hormone Deficiency in Adults. 10 Years of KIMS. Oxford: PharmaGenesis, 2004; 91-101.

Growth Hormone Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Society, the European Society for Endocrinology, the Japan Endocrine Society and the Endocrine Society of AustraliaConsensus Guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency II. Eur J Endocrinol 2007; 157: 695-700.

Molich M, Clemmons D, Malozowski S, Merrian G, Vance M. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1587-1609.

Déficit de prolactina*

Concepto, diagnóstico y tratamiento

El déficit de PRL se manifiesta únicamente por la incapacidad para lactar tras el parto. Se debe tener en cuenta que los procesos patológicos suprahipofisarios suelen cursar con concentraciones elevadas de PRL. La hipoglucemia insulínica estimula la secreción de PRL por el hipotálamo y la administración de TRH por la hipófisis, si bien en la actualidad no se emplean test dinámicos; el diagnóstico se sustenta en la determinación de las concentraciones basales de la hormona. El déficit de PRL no requiere tratamiento.

Déficit de hormona corticotropa*

Concepto y cuadro clínico

El déficit de ACTH, en el contexto de un panhipopituitarismo o aislado, ocasiona una insuficiencia corticosuprarrenal crónica y la mayoría de sus signos y síntomas son similares a los de la insuficiencia

*F. F. Casanueva

suprarrenal primaria. No obstante, pueden observarse presentaciones inespecíficas. Los pacientes presentan debilidad, hipotensión ortostática, fatiga, que es más intensa al progresar el día, náuseas, vómitos e hipotermia. El cuadro clínico es más leve que en la insuficiencia suprarrenal primaria debido a que la secreción de aldosterona está preservada. En ocasiones, la única manifestación clínica es la hipoglucemia en situaciones de ayuno o de ingesta alcohólica.

Dado que el déficit de ACTH raras veces es total, en ocasiones los pacientes sólo experimentan síntomas en situaciones de estrés, infección, traumatismo, etc. Un dato importante para diferenciar este cuadro de la insuficiencia suprarrenal primaria es la pigmentación de la piel. Mientras que en la enfermedad de Addison la hiperpigmentación es muy característica, los pacientes con déficit hipofisario de ACTH presentan una hipopigmentación corporal evidente. De igual forma, en el déficit de ACTH no existe hiperpotasemia. Si no se asocia un déficit de gonadotropinas, la pérdida de andrógenos suprarrenales en el varón no ocasiona signos, mientras que en la mujer causa depilación axilar y pubiana.

Diagnóstico

El diagnóstico y el diagnóstico diferencial se establecen mediante la determinación de ACTH y cortisol. Concentraciones bajas de cortisol, inferiores a 10 µg/dL (0,2 mmol/L), por la mañana, junto a ACTH inapropiadamente baja o normal, sugieren la existencia de un déficit hipofisario. Para diferenciar la deficiencia absoluta de ACTH de la relativa se emplea el estímulo con ACTH (ACTH 1-24 sintético) y se mide la respuesta suprarrenal de cortisol. En los pacientes con déficit de ACTH mantenido durante períodos prolongados, las glándulas suprarrenales pierden la capacidad de respuesta a la ACTH. La falta de respuesta del cortisol a la ACTH 1-24 indica déficit prolongado de ACTH endógena y, dada la buena correlación entre ambas, puede emplearse como sustituto de la clásica hipoglucemia insulínica que presenta riesgos para los pacientes con hipopituitarismo.

En cualquier caso, una respuesta positiva a la ACTH no indica que el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal del paciente sea capaz de responder ante un estrés, sino que puede significar sólo que se mantiene una secreción basal adecuada de ACTH. La hipoglucemia estimula el eje a través de la neuroglucopenia hipotalámica, para inducir una respuesta secretora de ACTH y cortisol que, si es correcta, indica que el paciente puede enfrentarse a situaciones de estrés. Esta prueba debe realizarse bajo vigilancia médica, pues la hipoglucemia en un paciente con déficit de cortisol puede ser muy intensa, prolongada y peligrosa. Una prueba alternativa hipotalámica es la administración de metirapona (v. cap. 20, Enfermedades de las glándulas suprarrenales).

Tratamiento

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal secundaria por déficit de ACTH consiste en la administración de hidrocortisona en dosis de 10-20 mg/día, en tomas fraccionadas. Se puede emplear cualquier glucocorticoide sintético, con dosis equivalentes. El paciente debe recibir instrucciones para incrementar la dosis y buscar atención médica ante cualquier estrés o enfermedad intercurrente. En casos de estrés importante, como cirugía, debe tratarse con dosis parenterales de hidrocortisona (100-300 mg/día).

Déficit de hormona tirotropa*

Concepto

El déficit de TSH causa un hipotiroidismo hipofisario o secundario con un cuadro clínico similar al del hipotiroidismo primario pero de menor intensidad (v. cap. 18, Enfermedades de la glándula tiroides) que, si se presenta en la infancia, cursa con un retraso pronunciado en el crecimiento corporal. La hipercolesterolemia, la anemia, la hiponatremia y el mixedema no son habituales.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la existencia de concentraciones bajas de hormonas tiroideas (T_3 y T_4), adecuadas al estado hipotiroideo del paciente, y las bajas o «anormalmente normales» concentraciones de TSH. El diagnóstico diferencial entre el hipotiroidismo de causa hipotalámica e hipofisaria es difícil y se realiza por exclusión.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración diaria de 100-150 µg/día de T_4, según peso corporal y en dosis única. La guía para el ajuste de esta dosis será la concentración de T_4. En casos de hipotiroidismo de larga evolución, el tratamiento debe iniciarse con dosis bajas (25-50 µg/día) e incrementarse lentamente durante semanas. En los pacientes con panhipopituitarismo se debe siempre iniciar primero el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y, unos días después, se introducirán las hormonas tiroideas, con el fin de evitar el desencadenamiento de una insuficiencia suprarrenal aguda.

Déficit de gonadotropinas*

Concepto

El déficit de gonadotropinas antes del desarrollo puberal determina la ausencia total o parcial de los caracteres sexuales secundarios y, en los casos de déficit aislado, el cierre retrasado de los cartílagos de crecimiento provoca proporciones corporales eunucoides. En la mujer adulta, el déficit de gonadotropinas y la consiguiente deficiencia de estrógenos se manifiestan por amenorrea, sequedad de la piel y vaginal y dispareunia, sofocaciones de tipo menopáusico, atrofia mamaria y pérdida de la libido. En el varón, aparece pérdida de la libido e impotencia, atrofia relativa y ablandamiento testicular, sofocaciones, desaparición o enlentecimiento del crecimiento del vello andrógenodependiente y reducción de la fuerza muscular. También pueden aparecer arrugas faciales finas y ginecomastia. En los cuadros de panhipopituitarismo y en la mayoría de los casos de déficit aislado faltan ambas gonadotropinas, si bien se han comunicado pacientes con déficit aislado de FSH.

Reviste particular interés el déficit de gonadotropinas de origen hipotalámico que acompaña a la anorexia nerviosa. Esta enfermedad, que afecta sobre todo a mujeres en edad puberal o juvenil, se caracteriza por una persecución incesante de la pérdida de peso corporal. Para ello, los pacientes realizan grandes esfuerzos para no ingerir alimentos, combinados con métodos para reducir la eficacia de estos: aumento del ejercicio físico, ingesta de laxantes, etc.

El cuadro resultante es una notable pérdida de peso corporal que se acompaña de amenorrea por hipogonadismo hipogonadotropo. Las concentraciones de LH y FSH caen a valores bajos de tipo prepuberal incluso en mujeres adultas, mientras la pulsatilidad y la respuesta a la Gn-RH se mantienen normales. Las manifestaciones del cuadro suelen cesar al recuperarse el peso corporal normal y corregirse el trastorno psiquiátrico. El hipogonadismo de origen hipotalámico asociado a grados variables de anosmia o hiposmia, denominado síndrome de Kallmann, se debe a la ausencia de las neuronas hipotalámicas secretoras de Gn-RH y de las fibras olfatorias. Más que a un problema común de migración neuronal, el cuadro se debe a un déficit de crecimiento axonal neuronal.

Diagnóstico

En presencia de un cuadro clínico de hipogonadismo y concentraciones bajas de esteroides gonadales (estradiol inferior a 30 pg/mL [110 pmol/L] en la mujer; testosterona inferior a 320 ng/dL [10,4 nmol/L] en el varón), las gonadotropinas deben estar elevadas. Si con las cifras anteriores, las concentraciones de LH y FSH también son bajas o se encuentran en el límite de la normalidad, se establece el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo sin necesidad de pruebas dinámicas. La diferenciación entre el origen hipotalámico o hipofisario de la lesión suele ser compleja.

Tratamiento

Si no se desea fertilidad, el tratamiento es el mismo que en el hipogonadismo primario: sustitución hormonal de los esteroides gonadales en la mujer mediante una combinación de estrógenos y de

*F. F. Casanueva

*F. F. Casanueva

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

progestágenos los últimos días del ciclo para inducir el sangrado uterino. Recientemente se ha comenzado a emplear el tratamiento con parches transdérmicos. En el varón, la sustitución hormonal se realiza mediante la administración intramuscular de testosterona o la aplicación de parches transdérmicos. Cuando se desea fertilidad se debe proceder a tratamientos especializados mediante la estimulación con gonadotropina coriónica o Gn-RH en bombas de perfusión continua.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Klose M, Jonsson B, Abs R, Popovich V, Koltowska-Häggström M, Saller B et al. From isolated GH deficiency to multiple pituitary hormone deficiency: an evolving continuum - a KIMS analysis. Eur J Endocrinoloy 2009; 161 (Suppl 1): S75-S83.

Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008; 155-262.

Enfermedades de la neurohipófisis

CAPÍTULO 16

J. M. Gómez Sáez, C. Villabona Artero

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

La hormona antidiurética (ADH) o arginina-vasopresina (AVP) es un nonapéptido sintetizado como preprohormona por las células magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular hipotalámicos; como prohormona, se transporta hasta la hipófisis posterior con la neurofisina II, donde se almacena. Después, se libera por exocitosis tras impulsos nerviosos hipotalámicos.

La AVP aumenta la permeabilidad al agua de los túbulos colectores mediante su unión a receptores específicos (V_2). Así, induce la emigración a la superficie luminal de las acuaporinas, proteínas que forman canales permeables al agua y que facilitan la producción de orina concentrada. La acción antidiurética de la AVP, junto con la sensación de sed y la consiguiente ingesta de agua, son fundamentales para el mantenimiento del volumen y la osmolalidad del compartimiento hídrico que es crucial para un funcionamiento celular adecuado.

En ausencia de AVP, el túbulo colector es impermeable y se excreta orina diluida. Su secreción está regulada por los osmorreceptores hipotalámicos y su gran sensibilidad hace que la osmolalidad plasmática se mantenga prácticamente constante, ya que sus variaciones modifican la secreción y la concentración de AVP, que deben interpretarse siempre en función del valor de aquella. Cuando la osmolalidad plasmática es inferior a 280 mOsm/kg, la secreción de AVP está inhibida (inferior a 2 pg/mL [2 pmol/L]) y la orina se diluye al máximo. Cuando la osmolalidad plasmática supera los 290 mOsm/kg (290 mmol/kg) se alcanzan las concentraciones plasmáticas más elevadas de AVP con una concentración urinaria máxima (de tres a cuatro veces la plasmática).

La ingesta de agua es el otro mecanismo básico para el mantenimiento del volumen y la tonicidad de los líquidos corporales; la sensación de sed es un proceso complejo que está regulado por osmorreceptores hipotalámicos, en estrecha relación con la secreción de AVP, de angiotensina II, dopamina, acetilcolina y catecolaminas. Esta sensación aparece en presencia de osmolalidades plasmáticas de alrededor de 290 mOsm/kg. Las reducciones del volumen plasmático y de la presión arterial son también desencadenantes muy potentes de la liberación de AVP a través de barorreceptores localizados en el seno carotídeo y el arco aórtico. La AVP tiene una semivida de 5 min debido a su degradación por la vasopresinasa.

DÉFICIT DE HORMONA ARGININA-VASOPRESINA: DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

CONCEPTO

Es un cuadro que cursa con poliuria y polidipsia por secreción de AVP insuficiente para concentrar la orina de forma adecuada. La orina es diluida, a pesar de una osmolalidad plasmática con tendencia a estar elevada. Su causa puede ser cualquier mecanismo que disminuya o impida la liberación normal de AVP. Si la lesión es alta, causa degeneración irreversible de las neuronas de los núcleos hipotalámicos y diabetes insípida definitiva; cuando la lesión, en general tras cirugía o traumatismo, afecta a la porción baja del tallo hipofisario o a la hipófisis posterior, puede producirse diabetes insípida transitoria. Junto a la diabetes insípida pueden presentarse deficiencias de las hormonas de la hipófisis anterior, que incluso pueden aparecer más tarde del inicio de la diabetes insípida, y no es infrecuente que se acompañe de hiperprolactinemia.

Las causas más frecuentes de diabetes insípida son la cirugía de los tumores hipofisarios o hipotalámicos y los traumatismos craneoencefálicos (tabla 16-1). En general, el cuadro se instaura en los días siguientes; puede ser transitorio o definitivo, en ocasiones, tras una fase de falsa remisión que puede durar varios días («respuesta trifásica»). Otras causas son las metástasis de carcinomas y las enfermedades infiltrativas en las que la afección hipotalámica puede ser más difusa y el déficit de AVP coexistir con polidipsia primaria hipotalámica.

Mucho más raras son las diabetes insípidas familiares de herencia autosómica dominante por mutaciones del gen de la AVP, localizado en el cromosoma 20. La diabetes insípida puede formar parte del síndrome de Wolfram o DIDMOAD *(Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness),* que asocia además diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera. La diabetes insípida idiopática constituye del 30% al 50% de los casos, a veces es autoinmunitaria y su diagnóstico se realiza por exclusión.

CUADRO CLÍNICO

La manifestación más importante de la diabetes insípida es la poliuria que se acompaña de nicturia y polidipsia. La orina es hipotónica y su volumen oscila generalmente entre 4 y 10 L/día. El cuadro suele ser de inicio brusco, con necesidad imperiosa de beber agua, de día y de noche, y preferencia por las bebidas frías. Suele detectarse con frecuencia una discreta elevación plasmática del sodio y de la osmolalidad, sin clínica de deshidratación ni de hipernatremia, excepto si existe dificultad en el acceso al agua (alteraciones del nivel de conciencia). También puede

Tabla 16-1 Causas de diabetes insípida central

Cirugía hipotálamo-hipofisaria
Traumatismos craneoencefálicos
Idiopática
Tumores: craneofaringiomas, germinomas, meningiomas, metástasis hipotalámicas
Enfermedades infiltrativas: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, granuloma eosinófilo
Encefalitis, meningitis
Enfermedades cerebrovasculares: aneurismas, trombosis del seno cavernoso, accidentes cerebrovasculares, síndrome de Sheehan
Hipofisitis linfocitaria
Encefalopatía hipóxica
De presentación durante el embarazo
Hereditaria: autosómica dominante y a veces recesiva
Síndrome de Wolfram

progestágenos los últimos días del ciclo para inducir el sangrado uterino. Recientemente se ha comenzado a emplear el tratamiento con parches transdérmicos. En el varón, la sustitución hormonal se realiza mediante la administración intramuscular de testosterona o la aplicación de parches transdérmicos. Cuando se desea fertilidad se debe proceder a tratamientos especializados mediante la estimulación con gonadotropina coriónica o Gn-RH en bombas de perfusión continua.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Klose M, Jonsson B, Abs R, Popovich V, Koltowska-Häggström M, Saller B et al. From isolated GH deficiency to multiple pituitary hormone deficiency: an evolving continuum - a KIMS analysis. Eur J Endocrinoloy 2009; 161 (Suppl 1): S75-S83.

Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008; 155-262.

Enfermedades de la neurohipófisis

CAPÍTULO 16

J. M. Gómez Sáez, C. Villabona Artero

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

La hormona antidiurética (ADH) o arginina-vasopresina (AVP) es un nonapéptido sintetizado como preprohormona por las células magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular hipotalámicos; como prohormona, se transporta hasta la hipófisis posterior con la neurofisina II, donde se almacena. Después, se libera por exocitosis tras impulsos nerviosos hipotalámicos.

La AVP aumenta la permeabilidad al agua de los túbulos colectores mediante su unión a receptores específicos (V_2). Así, induce la emigración a la superficie luminal de las acuaporinas, proteínas que forman canales permeables al agua y que facilitan la producción de orina concentrada. La acción antidiurética de la AVP, junto con la sensación de sed y la consiguiente ingesta de agua, son fundamentales para el mantenimiento del volumen y la osmolalidad del compartimiento hídrico que es crucial para un funcionamiento celular adecuado.

En ausencia de AVP, el túbulo colector es impermeable y se excreta orina diluida. Su secreción está regulada por los osmorreceptores hipotalámicos y su gran sensibilidad hace que la osmolalidad plasmática se mantenga prácticamente constante, ya que sus variaciones modifican la secreción y la concentración de AVP, que deben interpretarse siempre en función del valor de aquella. Cuando la osmolalidad plasmática es inferior a 280 mOsm/kg, la secreción de AVP está inhibida (inferior a 2 pg/mL [2 pmol/L]) y la orina se diluye al máximo. Cuando la osmolalidad plasmática supera los 290 mOsm/kg (290 mmol/kg) se alcanzan las concentraciones plasmáticas más elevadas de AVP con una concentración urinaria máxima (de tres a cuatro veces la plasmática).

La ingesta de agua es el otro mecanismo básico para el mantenimiento del volumen y la tonicidad de los líquidos corporales; la sensación de sed es un proceso complejo que está regulado por osmorreceptores hipotalámicos, en estrecha relación con la secreción de AVP, de angiotensina II, dopamina, acetilcolina y catecolaminas. Esta sensación aparece en presencia de osmolalidades plasmáticas de alrededor de 290 mOsm/kg. Las reducciones del volumen plasmático y de la presión arterial son también desencadenantes muy potentes de la liberación de AVP a través de barorreceptores localizados en el seno carotídeo y el arco aórtico. La AVP tiene una semivida de 5 min debido a su degradación por la vasopresinasa.

DÉFICIT DE HORMONA ARGININA-VASOPRESINA: DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

CONCEPTO

Es un cuadro que cursa con poliuria y polidipsia por secreción de AVP insuficiente para concentrar la orina de forma adecuada. La orina es diluida, a pesar de una osmolalidad plasmática con tendencia a estar elevada. Su causa puede ser cualquier mecanismo que disminuya o impida la liberación normal de AVP. Si la lesión es alta, causa degeneración irreversible de las neuronas de los núcleos hipotalámicos y diabetes insípida definitiva; cuando la lesión, en general tras cirugía o traumatismo, afecta a la porción baja del tallo hipofisario o a la hipófisis posterior, puede producirse diabetes insípida transitoria. Junto a la diabetes insípida pueden presentarse deficiencias de las hormonas de la hipófisis anterior, que incluso pueden aparecer más tarde del inicio de la diabetes insípida, y no es infrecuente que se acompañe de hiperprolactinemia.

Las causas más frecuentes de diabetes insípida son la cirugía de los tumores hipofisarios o hipotalámicos y los traumatismos craneoencefálicos (tabla 16-1). En general, el cuadro se instaura en los días siguientes; puede ser transitorio o definitivo, en ocasiones, tras una fase de falsa remisión que puede durar varios días («respuesta trifásica»). Otras causas son las metástasis de carcinomas y las enfermedades infiltrativas en las que la afección hipotalámica puede ser más difusa y el déficit de AVP coexistir con polidipsia primaria hipotalámica.

Mucho más raras son las diabetes insípidas familiares de herencia autosómica dominante por mutaciones del gen de la AVP, localizado en el cromosoma 20. La diabetes insípida puede formar parte del síndrome de Wolfram o DIDMOAD *(Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness),* que asocia además diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera. La diabetes insípida idiopática constituye del 30% al 50% de los casos, a veces es autoinmunitaria y su diagnóstico se realiza por exclusión.

CUADRO CLÍNICO

La manifestación más importante de la diabetes insípida es la poliuria que se acompaña de nicturia y polidipsia. La orina es hipotónica y su volumen oscila generalmente entre 4 y 10 L/día. El cuadro suele ser de inicio brusco, con necesidad imperiosa de beber agua, de día y de noche, y preferencia por las bebidas frías. Suele detectarse con frecuencia una discreta elevación plasmática del sodio y de la osmolalidad, sin clínica de deshidratación ni de hipernatremia, excepto si existe dificultad en el acceso al agua (alteraciones del nivel de conciencia). También puede

Tabla 16-1 Causas de diabetes insípida central

Cirugía hipotálamo-hipofisaria
Traumatismos craneoencefálicos
Idiopática
Tumores: craneofaringiomas, germinomas, meningiomas, metástasis hipotalámicas
Enfermedades infiltrativas: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, granuloma eosinófilo
Encefalitis, meningitis
Enfermedades cerebrovasculares: aneurismas, trombosis del seno cavernoso, accidentes cerebrovasculares, síndrome de Sheehan
Hipofisitis linfocitaria
Encefalopatía hipóxica
De presentación durante el embarazo
Hereditaria: autosómica dominante y a veces recesiva
Síndrome de Wolfram

aparecer deshidratación cuando se afectan los centros hipotalámicos de la sed y se desarrolla hipodipsia o adipsia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en demostrar la existencia del déficit de AVP que, en general, se estudia de forma indirecta valorando la relación entre las osmolalidades plasmática y urinaria. En la diabetes insípida, la osmolalidad urinaria es anormalmente baja, la concentración plasmática de AVP está disminuida y existe una respuesta renal normal a su administración exógena. Estas alteraciones pueden observarse en condiciones basales o tras restricción del aporte de agua. Con frecuencia es necesario confirmar el diagnóstico mediante la práctica de la prueba de deshidratación o de la sed, con o sin la administración de AVP exógena. Para ello, se somete al paciente a una restricción total de líquidos, controlando su situación hemodinámica y la pérdida de peso, que nunca debe superar el 3%-5% inicial. Se determina la osmolalidad en plasma y orina, así como el peso del paciente y el volumen y la osmolalidad de la orina, cada hora. La máxima concentración urinaria se alcanza a las 4-10 h, momento en que se interrumpe la restricción hídrica y se administra AVP; la prueba acaba con la determinación del volumen y la osmolalidad urinarios alcanzados 1 o 2 h después de la inyección de AVP.

En un sujeto normal, la osmolalidad urinaria no aumenta tras la AVP. En los pacientes con diabetes insípida central completa, la osmolalidad urinaria se mantiene por debajo de la plasmática y se incrementa en más de un 50% tras la inyección de AVP. En la diabetes insípida parcial, la osmolalidad urinaria aumenta moderadamente con la deshidratación y se incrementa en más del 10% tras la administración de AVP. En la diabetes insípida nefrogénica se observa un incremento escaso de la osmolalidad urinaria durante la prueba, que no se modifica con la AVP exógena. Algunos pacientes con polidipsia primaria psicógena o potomanía pueden mostrar una disminución de la capacidad de concentración urinaria, a pesar de alcanzar osmolalidades plasmáticas superiores a 290 mOsm/kg y concentraciones de AVP elevadas, como consecuencia de la reducción de la hipertonía medular renal por la poliuria mantenida. La prueba de la perfusión de solución salina hipertónica es necesaria en pocos casos y los resultados de ambas exploraciones suelen ser comparables; en ella, los individuos con diabetes insípida presentan una escasa elevación de la AVP en respuesta a la hipernatremia.

La RM puede poner de manifiesto las causas tumorales e infiltrativas y, en los casos idiopáticos, falta la imagen brillante de la neurohipófisis. La ausencia de lesión obliga a un seguimiento periódico por su posible aparición posterior ya comentada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La diabetes insípida debe diferenciarse de otros cuadros que cursan con poliuria-polidipsia (que se define como la excreción de orina de 3 L/día en adultos y 2 L/día en niños). Estas situaciones son diuresis osmótica, diabetes insípida nefrogénica y polidipsia primaria. Los datos clínicos, los datos bioquímicos y, si es preciso, la prueba de restricción hídrica permiten excluir la poliuria por diuresis osmótica y por nefropatía, disfunción tubular, fármacos y algunas formas raras de diabetes insípida nefrogénica, en general familiares, debidas a una mutación localizada en el gen del receptor V_2 ligada al cromosoma X, o en el de la acuaporina 2 de herencia autosómica dominante.

La ingesta excesiva de agua puede ser de origen hipotalámico o, con mayor frecuencia, deberse a cuadros psiquiátricos y se agrava a veces por la sensación de sed inducida por algunos psicofármacos. En estos casos de polidipsia primaria, la ingesta de agua suele ser errática y sin nicturia y es frecuente la tendencia a la hiponatremia.

TRATAMIENTO

En la actualidad, el tratamiento se basa en la administración de un análogo sintético de la AVP, la 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina o acetato de desmopresina, sin efecto presor ya que actúa sobre el receptor V_2 y cuya acción antidiurética se mantiene durante más de 8 h, ya que no se destruye con la vasopresinasa; se puede administrar una dosis s.c. o i.v. de 1 o 2 µg (se presenta en ampollas de 4 µg); esta forma de administración está indicada tras cirugía o en pacientes inconscientes. La desmopresina, en general, se administra en forma de solución absorbible por la mucosa nasal (frasco de 2,5 mL con 100 µg/mL de desmopresina), a una dosis inicial de 2-3 insuflaciones diarias de 0,05 a 0,2 mL (de 5 a 20 µg) que se ajusta según la diuresis. Se puede administrar también en forma de tabletas de 0,1 y 0,2 mg, 2 o 3 veces al día o por vía sublingual liofilizada a dosis entre 60-120 µg 2 o 3 veces al día. El riesgo principal del tratamiento es la sobredosificación, que puede dar lugar a hiponatremia. Estos pacientes, si no reciben un tratamiento adecuado, pueden presentar una deshidratación grave y rápida, por lo que deben llevar un documento identificador.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

CONCEPTO

El síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH) es el cuadro que resulta de la secreción no fisiológica de ADH o AVP. No existen los estímulos de hiperosmolalidad, hipovolemia, hipotensión arterial u otros estímulos fisiológicos. En ocasiones, las concentraciones plasmáticas de AVP son bajas o indetectables, por lo que también se denomina síndrome de antidiuresis inadecuada.

FISIOPATOLOGÍA

La AVP secretada en exceso interacciona con su receptor específico V_2, en la porción basal de la célula del túbulo colector. Ello conduce a la generación de acuaporina 2 y a un aumento en la permeabilidad al agua, reabsorción de esta y excreción de una orina concentrada. El trastorno primario es el incremento de AVP con disminución de la excreción de agua libre. La ingesta o el aporte excesivo de agua pueden poner de manifiesto o agravar el síndrome. El SIADH es la causa más frecuente de hiponatremia y representa alrededor de un tercio de las causas de la misma.

CUADRO CLÍNICO

La clínica deriva de la presencia de hiponatremia, que conlleva un aumento de la morbimortalidad. Las manifestaciones clínicas son principalmente neurológicas y reflejan el edema cerebral que ocurre en la situación de hipoosmolalidad plasmática por el desplazamiento del agua del espacio extracelular al compartimiento celular en un espacio rígido como el cráneo. El cuadro suele aparecer en las situaciones de hiponatremia aguda, que se desarrollan en menos de 48 h.

Por el contrario, si la instauración de la hiponatremia es lenta, aparecen mecanismos de adaptación cerebral que evitan la sintomatología aguda. Puede darse bradipsiquia, déficit de atención, cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, alteraciones de la marcha con facilidad para las caídas, confusión y, en situaciones más graves, disminución del nivel de conciencia, coma, convulsiones, parada cardiorrespiratoria y muerte. Si bien antes se creía que la hiponatremia crónica podía ser incluso asintomática, actualmente se sabe que siempre existe sintomatología, aunque sea muy sutil.

DIAGNÓSTICO

Pese a su elevada prevalencia, especialmente en pacientes hospitalizados y ancianos, el SIADH permanece con frecuencia infradiagnosticado o su diagnóstico se hace de forma incompleta. El signo más característico es la hiponatremia, que refleja el exceso de agua en relación con el sodio. Existe hipoosmolalidad plasmática y osmolalidad urinaria inapropiadamente elevada, generalmente superior a 100 mOsm/kg, como reflejo de la acción aumentada de la AVP sobre el túbulo colector del riñón. La excreción urinaria de sodio suele hallarse por encima de 40 mmol/L, en situación de aporte normal de sodio. A ello contribuye también el incremento del factor natriurético atrial.

El eje renina-aldosterona está adecuadamente inhibido. El incremento de volumen es discreto, no se aprecia clínicamente y no aparecen edemas. Se deben excluir otros cuadros responsables de hiponatremia, tanto los que cursan con hipovolemia como aquellos en que existe hipervolemia con la consiguiente disminución del volumen circulante eficaz (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática con ascitis). El diagnóstico del SIADH es inicialmente sindrómico y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 16-2 Criterios diagnósticos del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

Fundamentales

Disminución de la osmolalidad plasmática efectiva (<275 mOsm/kg)
Osmolalidad urinaria > 100 mOsm/kg, coincidiendo con la hipotonicidad plasmática
Euvolemia clínica: no signos de hipovolemia o de hipervolemia
Excreción urinaria de sodio > 40 mmol/L, con dieta normosódica
Función tiroidea y suprarrenal, normales
No tratamiento reciente con diuréticos

Complementarios

Uricemia < 4 mg/dL
BUN < 10 mg/dL
FENa > 1%; FEUrea > 55%
Fracaso de la corrección de la hiponatremia con suero salino isotónico (0,9%)
Corrección de la hiponatremia con restricción de líquidos
Prueba de sobrecarga oral de agua alterada: (excreción < 90% después de aporte de 20 mL/kg en 4 h o bien dilución inadecuada de orina (<100 mOsm/kg de agua)
Concentraciones plasmáticas de AVP elevadas a pesar de hipotonicidad y euvolemia

AVP: arginina vasopresina; BUN: *blood urea nitrogen;* FENa: fracción de excreción de sodio; FEUrea: fracción de excreción de la urea.

exige descartar otros cuadros de hiponatremia como la insuficiencia suprarrenal y tiroidea y la administración de diuréticos. Existen datos complementarios que pueden ayudar en el diagnóstico del SIADH (tabla 16-2).

ETIOLOGÍA

Tras establecer el diagnóstico de SIADH se debe proceder a la búsqueda de su etiología. Las causas son múltiples e incluyen tumores que producen AVP de forma ectópica, enfermedades del sistema nervioso central, patología pulmonar, fármacos (algunos por estimulación directa de la liberación de AVP y otros al aumentar su acción), y finalmente, algunas formas son idiopáticas (tabla 16-3). En algunos casos se ha descrito la mutación activadora del gen del receptor V_2 que da lugar a una apertura mantenida de los canales de agua, para conformar el llamado síndrome nefrogénico de antidiuresis inadecuada. Esta entidad cumple estrictamente los criterios de SIADH, pero los valores de AVP plasmática son indetectables.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son la corrección de la hiponatremia, lo que evita la encefalopatía hiponatrémica por un descenso rápido de la natremia, y la corrección excesivamente rápida de la hiponatremia.

En las situaciones graves (convulsiones, coma, etc.), el tratamiento debe preceder a la evaluación diagnóstica. El suero salino hipertónico al 3% es el tratamiento de elección. La velocidad de infusión no debe incrementar la natremia más de 10-12 mmol/L las primeras 24 h y más de 18 mmol/L las primeras 48 h, con el fin de evitar el síndrome de desmielinización osmótica. En los estados que cursan con osmolalidad urinaria muy elevada es útil añadir furosemida, aunque su efecto es de escasa duración. Si la sintomatología es moderada o leve, paralelamente a completar el diagnóstico y a la búsqueda de la etiología, puede intentarse la restricción hídrica (inicialmente 500-1000 mL/día), en función de la osmolalidad urinaria. Con frecuencia esta medida es de efectos limitados, inefectiva y de difícil adherencia a largo plazo debido a la presencia de sed inapropiadamente normal en este contexto.

Otro tratamiento que se ha empleado es la demeclociclina, aunque su nefrotoxicidad limita su empleo. La urea es también de uso escaso por su mala palatabilidad. El aporte de sodio por vía oral representa un aporte de solutos a la orina con la consiguiente natriuresis y el incremento en la eliminación de agua. En la última década se ha introducido un nuevo tipo de fármacos, los vaptanes (tolvaptán por vía oral y conivaptán para uso parenteral), antagonistas de la AVP que determinan un bloqueo de su receptor y una acuaresis sin excreción acompañante de electrólitos por la orina. Se ha demostrado su eficacia y seguridad en hiponatremias leves y moderadas. Al igual que cualquiera de los otros tratamientos se debe vigilar de forma cuidadosa el incremento de la natremia. El tratamiento etiológico o la desaparición de la causa es el único tratamiento definitivo del síndrome.

Tabla 16-3 Causas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

Neoplasias

Neoplasias malignas de pulmón/mediastino: carcinoma pulmonar microcítico, mesotelioma, timoma
Cáncer nasofaríngeo
Neoplasias malignas gastroenteropancreáticas: esófago, estómago, duodeno, colon, páncreas
Neoplasias malignas genitourinarias: uréter, vejiga, próstata, endometrio, ovario, linfomas, sarcomas (sarcoma de Ewing, etc.), melanoma, neuroblastoma, leucemia linfocítica crónica, tumor carcinoide
Adenoma bronquial, gangliocitoma

Trastornos del sistema nervioso central

Accidente vascular cerebral, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural, hidrocefalia, trombosis del seno cavernoso, traumatismos craneoencefálicos, tumores, abscesos, meningitis, encefalitis, fiebre de las Montañas Rocosas, porfiria aguda intermitente, lupus eritematoso sistémico, vasculitis
Enfermedades desmielinizantes e inflamatorias (esclerosis múltiple), síndrome de Guillain-Barré, lesiones de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica, neuropatía periférica, síndrome de Shy-Drager, lesiones del tallo hipofisario tras intervención quirúrgica transesfenoidal, *delirium tremens,* psicosis aguda
Malformaciones congénitas: agenesia del cuerpo calloso, paladar hendido, otras lesiones de la línea media

Enfermedades del pulmón

Insuficiencia respiratoria aguda, infecciones: neumonía (especialmente *Legionella* y Micoplasma), abscesos, tuberculosis, aspergilosis, empiema, bronquiectasias, asma, fibrosis quística, neumotórax, cirugía torácica, vasculitis, ventilación con presión positiva, trombosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fármacos

Clorpropamida, clofibrato, clozapina, ciclofosfamida, ifosfamida, vincristina, vinblastina, cisplatino, carbamazepina, oxocarbazepina, ácido valproico, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina, inhibidores de la monoaminooxidasa, nicotina, oxitocina, opiáceos, narcóticos, anestésicos, haloperidol, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos, ciprofloxacino, maxeprina, amiodarona, levetiracetam, etionamida, omeprazol, 3,4-metilenodioximetanfetamina («éxtasis»)

Miscelánea

Infección por HIV, atrofia senil
Transitorio: anestesia general, dolor, náuseas, estado postoperatorio, ejercicio prolongado y extenuante (maratón, triatlón, etc.)
Hereditario: mutación activadora del gen del receptor V2 de la vasopresina
Idiopático

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ali F, Guglin M, Vaitkevicius P, Ghali JK. Therapeutic potencial of vasopressin receptor antagonists. Drugs 2007; 67: 847-858.

Ellison DH, Berlt. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007; 365: 2064-2072.

Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. N Engl J Med 2000; 343: 998-1007.

Epífisis o glándula pineal

S. M. Webb Youdale

CAPÍTULO 17

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

La epífisis o glándula pineal sintetiza y secreta la mayor parte de la melatonina de nuestro organismo que también, en pequeñas cantidades, se sintetiza en retina e intestino delgado. La melatonina deriva del triptófano que se hidroxila en la glándula pineal para después decarboxilarse a serotonina. La secreción de melatonina está sometida a un ritmo circadiano, modulado principalmente por la información del fotoperíodo ambiental, que se transmite por las vías ópticas; desde la retina parte un circuito multisináptico que alcanza el núcleo supraquiasmático del hipotálamo a la médula espinal, donde nacen las fibras eferentes en dirección al ganglio cervical superior. Con la oscuridad, se estimula la síntesis de melatonina y con la luz, se inhibe, independientemente del ritmo sueño-vigilia.

La concentración de melatonina puede determinarse en sangre, y la de su principal metabolito, el sulfato de 6-hidroximelatonina, en orina. En cuanto a su papel en la fisiopatología humana, aunque se ha observado una modulación inhibitoria de los esteroides gonadales sobre su síntesis, son escasos los trastornos en los que se confirma su papel etiológico primario. En la amenorrea hipotalámica, la anorexia nerviosa, el síndrome de Kallmann y distintas formas de hipogonadismo primario masculino se ha comprobado la existencia de un aumento de las concentraciones plasmáticas nocturnas y diurnas de melatonina. El aumento de la edad se acompaña de una reducción gradual de las concentraciones circulantes de melatonina. En pacientes afectados de neuropatía autónoma (síndrome de Shy-Drager o hipotensión ortostática idiopática, diabetes mellitus con neuropatía del sistema vegetativo) se observa una pérdida o atenuación de las variaciones circadianas de melatonina y 6-hidroximelatonina. No se ha confirmado que la melatonina tenga un efecto oncostático, como algunos trabajos experimentales apuntaban.

Se ha implicado también a la melatonina en el síndrome afectivo estacional, caracterizado por episodios depresivos anuales (en el hemisferio Norte, entre diciembre y febrero, es decir, los días más cortos del año) en pacientes con tendencia a la hipersomnia y ganancia ponderal y con predilección selectiva por la ingesta abundante de hidratos de carbono. Algunos de estos pacientes responden de forma espectacular a la fototerapia y el síndrome depresivo desaparece tras la exposición diaria a varias horas de luz intensa.

Los efectos más constantes de la administración de melatonina son sedación y analgesia ligeras. Dosis de hasta 6 g/día no se han acompañado de efectos colaterales importantes. Con dosis tan bajas como 0,1 mg se observa inducción del sueño, reducción de la ansiedad y sedación ligera, con sensación de bienestar.

Otro efecto beneficioso de la administración de melatonina es que combate la descompensación horaria *(jet lag)* que aparece al realizar un vuelo transoceánico de larga duración hacia el este (efecto demostrado en 9/10 ensayos clínicos, con dosis igualmente efectivas desde 0,5 a 5 mg). Los sujetos que recibieron melatonina oral sufrieron menos alteraciones del ritmo sueño-vigilia y recuperaron más rápidamente sus ritmos endógenos de cortisol y melatonina. En resumen, la melatonina posee un potencial profiláctico y terapéutico para estabilizar y reconducir ritmos internos alterados, evitando anomalías temporales endógenas y potenciales enfermedades consecuentes.

TUMORES PINEALES

Los tumores pineales (fig. 17-1 A, B y C) representan aproximadamente el 1% de los tumores intracraneales y son 10 veces más frecuentes en niños. Pueden dividirse en tres grupos: a) tumores parenquimatosos pineales (pineoblastomas, pineocitomas y otros de diferenciación intermedia o mixta, que representan un 15%-30% del total); b) tumores derivados de la neuroglía o astrocitos, un 20% del total, que abarcan desde astrocitomas de bajo grado, astrocitomas intermedios difusos o anaplásicos hasta los glioblastomas malignos de alto grado, y c) tumores germinales pineales de origen embrionario (50% del total en Europa y Norteamérica o hasta un 80% en Japón), que incluyen seminomas (germinomas), carcinomas embrionarios, teratomas, coriocarcinomas, tumores del saco vitelino y tumores de células germinales mixtos derivados de células germinales ubicadas en zonas anómalas. Entre los tumores parenquimatosos, la presencia de más de seis mitosis y necrosis y la ausencia de positividad para neurofilamentos se asocian a un peor pronóstico. Los tumores germinales presentan marcadores positivos en sangre o LCR para α-fetoproteína o β-hCG (gonadotropina coriónica humana).

La presentación clínica depende de la edad y de la histología. Más del 90% presenta hipertensión endocraneal, frecuentemente con hidrocefalia. En un 50%-70% de los pacientes, la sintomatología inicial incluye cefalea, náuseas, vómitos, visión borrosa, diplopía, afección de pares craneales, papiledema, ptosis palpebral y síndrome de Parinaud (parálisis de la mirada conjugada hacia arriba, midriasis y ausencia del reflejo fotomotor); la presencia de ataxia, hiperfagia o anorexia, diabetes insípida e hipopituitarismo reflejan la compresión sobre el cerebelo, el hipotálamo y la hipófisis. Un porcentaje pequeño de tumores pineales ocasiona precocidad sexual, bien por presencia de β-hCG (que estimula la gónada de forma análoga a la LH), destrucción de regiones hipotalámicas próximas responsables de la inhibición tónica de la Gn-RH y secreción de gonadotropinas o por reducción de la secreción de melatonina en niños prepuberales que ocasiona pérdida de su capacidad antigonadotrópica. La falta de melatonina puede causar alteraciones del sueño o problemas conductuales.

El pronóstico de los tumores pineales ha mejorado hoy en día y depende de la histología y del estadiaje del neuroeje. El diagnóstico histológico es fundamental para optimizar el tratamiento, por lo que se considera indicada la práctica de una biopsia por equipos neuroquirúrgicos experimentados.

El tratamiento de los tumores pineales depende de la histología obtenida tras la cirugía (frecuentemente sólo paliativa), que asimismo permite resolver la hipertensión endocraneal con una derivación peritoneal. La aplicación de radioterapia o quimioterapia depende del tipo de tumor (tabla 17-1).

En la radiografía de cráneo, la glándula pineal aparece calcificada en un 40% de adultos normales y en la RM no resulta excepcional el hallazgo de pequeños quistes pineales, clínicamente asintomáticos y de estirpe benigna, que en la mayoría de los casos no requieren tratamiento (fig. 17-1 D). La RM y la TC cerebrales permiten la visualización de lesiones expansivas, así como la existencia de hidrocefalia y posibles metástasis.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-Demasters BK, Yachnis AT, Montine TJ, Boyer PJ et al. Surgical neuropathology update - A review of changes introduced by the WHO classification of tumours of the central nervous system. 4. ª ed. Arch Pathol & Lab Med 2008; 132: 993-1007.

Fevre-Montange M, Vasiljevic A, Champier J, Jouvet A. Histopathology of tumors of the pineal region. Fut Oncol 2010; 6: 791-809.

Gaillard F, Jones J. Masses of the pineal region: clinical presentation and radiographic features. Postgrad Med J 2010; 86: 597-607.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 17-1 Esquema terapéutico para los tumores de la región pineal[a]

TIPO DE TUMOR	RADIOTERAPIA	QUIMIOTERAPIA	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
Tumores de origen glial			
Astrocitoma pilocítico juvenil	No	No	Resección completa
Astrocitoma/glioma intermedio/difuso/anaplásico	Local	No	↓ masa tumoral
Glioblastoma maligno	Local	No	↓ masa tumoral
Tumores parenquimatosos			
Pineocitoma	Local	No	Biopsia
Tumor intermedio o mixto	Local + craneoespinal	Sí en los tumores más indiferenciados	Biopsia
Pineoblastoma	Local ± craneoespinal sistemática Edad < 5 años: menor dosis tras quimioterapia	Sí (influencia en desenlace final no clara)	Biopsia
Tumores de células germinales			
Germinoma	Local + craneoespinal (si no convencimiento de estadificación negativo)	Sí (aislada no es curativa)	Biopsia
Otros tumores germinales	Local + craneoespinal	Sí (antes o después de la cirugía)	Mayor resección posible, sin inducir ↑ morbilidad

[a]Cirugía inicial para obtener una biopsia histológica y colocar una derivación ventrículo-peritoneal si fuera necesario; siempre debe realizarse, con la posible excepción de tumores de células germinales con marcadores diagnósticos elevados.
[b]Incluye cisplatino, etopósido y ciclofosfamida o isofosfamida.


A


B



C



D

Figura 17-1 **A.** Hiperplasia pineal calcificada en un paciente con hipogonadismo hipogonadotrópico *(flecha)*. **B.** TC craneal que pone de manifiesto un tumor pineal calcificado *(flecha)* con agrandamiento del asta anterior. **C.** RM craneal (corte axial medio) que revela una doble lesión (disgerminoma) en región pineal *(flecha corta) y* en el hipotálamo *(flecha larga)*. **D.** RM de un paciente con retraso puberal y un quiste pineal *(flecha)*.

Enfermedades de la glándula tiroides

CAPÍTULO 18

A. M.ª Lucas Martín, M. Puig Domingo, J. L. Reverter Calatayud

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

SEMIOLOGÍA*

ANAMNESIS

La anamnesis en los pacientes con sospecha de enfermedad tiroidea debe recoger los antecedentes familiares y personales de alteraciones del tiroides o de enfermedades autoinmunitarias, así como los personales de irradiación cervical y tratamiento con fármacos que pueden influir sobre el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. También es importante valorar la edad del paciente y si concurren determinadas situaciones fisiológicas, como el embarazo o el posparto. Debe realizarse un interrogatorio dirigido sobre sintomatología local y sistémica (síntomas que pueden aparecer cuando existe hipofunción o hiperfunción tiroideas).

EXPLORACIÓN FÍSICA

Comprende la exploración local cervical (tiroides y cadenas ganglionares) y la general. La exploración física local comprende tres fases distintas:

- *Inspección.* Puede mostrar la presencia de cicatrices, lesiones dérmicas y, sobre todo, de bocio.
- *Palpación.* Es la maniobra más importante y puede realizarse con el explorador situado detrás o delante del paciente. La palpación se efectúa con los pulpejos de ambos pulgares. La palpación de la glándula no debe considerarse patológica en todos los casos, ya que puede ser normal en un individuo delgado. El conocimiento de la consistencia del tejido tiroideo puede resultar útil. Así, por ejemplo, la consistencia blanda suele corresponder a un bocio con coloide abundante; la elástica, a la tiroiditis de Hashimoto; la dura, a algunos nódulos tiroideos, y la pétrea, a algunos carcinomas y a la tiroiditis de Riedel. El dolor en la palpación puede orientar al diagnóstico de una tiroiditis de De Quervain. La palpación de la región latero-cervical permite descubrir las adenopatías metastásicas que pueden acompañar a algunos carcinomas tiroideos.
- *Auscultación.* En algunos casos de enfermedad de Graves-Basedow o cuando existe compresión arterial, puede apreciarse la existencia de un soplo.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS*

La anamnesis y la exploración física suelen ser muy orientativas en el diagnóstico de una afección tiroidea. La utilidad de las exploraciones complementarias suele limitarse a la confirmación de la sospecha. Las pruebas diagnósticas de las enfermedades del tiroides pueden clasificarse en cuatro grupos que se detallan a continuación. En la tabla 18-1 se resumen las exploraciones complementarias más utilizadas en el diagnóstico de las tiroidopatías.

PRUEBAS FUNCIONALES

Determinaciones de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas, otros compuestos yodados y proteínas transportadoras

Las concentraciones de referencia de las determinaciones hormonales citadas en este capítulo lo son a título de orientación y para sujetos adultos, ya que pueden variar según los laboratorios, las técnicas utilizadas y con la edad.

Tabla 18-1 Exploraciones complementarias en el diagnóstico de las tiroidopatías

Pruebas funcionales
Determinaciones de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas, otros compuestos yodados y proteínas transportadoras
Concentraciones séricas de T_4 y T_3 libres
Concentraciones séricas de T_4 y T_3 totales
Concentración sérica de TBG
Concentración sérica de T_3 inversa
Concentración sérica de tiroglobulina
Concentración sérica de calcitonina
Otras determinaciones
Excreción urinaria de yodo
Pruebas de función tiroidea *in vivo* con isótopos radiactivos
Captación tiroidea de radioyodo
Descarga de ^{131}I con perclorato
Medición de los efectos periféricos producidos por las hormonas tiroideas
Exploración de la regulación hipotálamo hipófiso-tiroidea
Determinación de la concentración sérica de TSH
Estudio de los trastornos inmunológicos
Determinación de anticuerpos circulantes
Anticuerpos antitiroperoxidasa (TPOAc) y antitiroglobulina (TgAc)
Anticuerpos antirreceptor de TSH
Diagnóstico morfológico
Gammagrafía tiroidea
Ecografía cervical
Otras técnicas de diagnóstico por imagen
Diagnóstico citológico
Citología tras punción-aspiración con aguja fina

T_3: triyodotironina; T_4: tetrayodotironina o tiroxina; TBG: proteína transportadora de tiroxina; TRH: hormona hipotalámica estimuladora de la TSH; TSH: tirotropina, hormona tirotropa o tiroestimulante.

Determinación de la concentración sérica de T_4 libre

Con la valoración simultánea de las concentraciones de tirotropina (TSH), la determinación de T_4 libre es la exploración de mayor utilidad en el estudio de la función tiroidea. Sus valores de referencia determinados mediante análisis inmunoquimioluminiscente automatizado son 0,69-2,3 ng/dL (8,9-29,6 pmol/L). La T_4 libre está elevada en el hipertiroidismo y disminuida en el hipotiroidismo. En el síndrome de resistencia a la acción de las hormonas tiroideas pueden hallarse concentraciones elevadas de hormonas tiroideas libres con situación metabólica de eutiroidismo o incluso de hipotiroidismo.

Determinación de la concentración sérica de T_3 libre

Resulta de utilidad relativa en la valoración de los pacientes con síndrome de la T_3 baja o en las situaciones poco frecuentes de T_3-tirotoxicosis. La T_3 libre normal determinada por inmunoanálisis oscila entre 230 a 660 pg/dL (3-8 pmol/L) y aumenta en el hipertiroidismo y disminuye en fases avanzadas del hipotiroidismo.

Determinaciones de las concentraciones séricas de tiroxina y triyodotironina totales (T_4T y T_3T)

Mediante técnicas de radioinmunoanálisis (RIA), sus valores de referencia son de 4 a 11 mg/dL (60-140 nmol/L) para la T_4T y de 82 a 179 ng/dL (1,3-2,7 nmol/L) para la T_3T. Sus concentraciones están elevadas en el hipertiroidismo y son bajas cuando existe hipofunción tiroidea y se alteran al modificarse la TBG. En la práctica clínica habitual, estas determinaciones han sido sustituidas por las de las hormonas libres.

*A. M.ª Lucas Martín, M. Puig Domingo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Determinación de la concentración sérica de TBG

Sus valores de referencia, determinados por RIA, son de 1,1 a 2,2 mg/dL (180 a 350 nmol/L). Aumenta en alteraciones familiares, con el embarazo, en hepatopatías y con la toma de algunos fármacos (estrógenos, tamoxifeno) y disminuye en las enfermedades graves, el síndrome nefrótico y con la toma de andrógenos y glucocorticoides a dosis altas, entre otras situaciones.

Determinación de la concentración sérica de T_3 inversa (rT_3)

La rT_3 sérica, determinada por RIA, es de 25 a 75 ng/dL (0,39-1,15 nmol/L). Su valoración no forma parte de la práctica clínica habitual.

Determinación de la concentración sérica de tiroglobulina

Resulta muy útil en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Se determina por inmunoanálisis y sus valores de referencia, en eutiroidismo y en presencia de tejido tiroideo normal, oscilan entre 10 y 40 ng/mL y son inferiores a 5 ng/mL en sujetos tiroidectomizados. Los anticuerpos antitiroglobulina pueden interferir en la prueba, por lo que se recomienda realizar siempre ambas determinaciones y desestimar los resultados si coexisten anticuerpos circulantes. La tiroglobulina aumenta en el hipertiroidismo endógeno y llega a ser indetectable en la tirotoxicosis facticia.

Determinación de la concentración sérica de calcitonina

Tiene utilidad en el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con carcinoma medular y con enfermedad nodular tiroidea. Determinada por un método inmunométrico, sus concentraciones séricas normales son inferiores a 10 ng/L. La calcitonina aumenta de forma característica en los pacientes con carcinoma medular de tiroides ya en la fase de hiperplasia de células C y también puede aumentar en otras enfermedades tiroideas y no tiroideas (tumores neuroendocrinos, hipercalcemia, hipergastrinemia).

Otras determinaciones

Determinación de la excreción urinaria de yodo

Se utiliza en estudios epidemiológicos para detectar la existencia de déficit de aporte de yodo. Las concentraciones de yoduria en orina de 24 h, en la población con ingesta de yodo suficiente, son siempre superiores a 100 mg/L.

Pruebas de función tiroidea *in vivo* con isótopos radiactivos

Captación tiroidea de radioyodo

Es una prueba de escasa utilidad clínica que explora la capacidad de la glándula tiroides para captar una dosis determinada de radioisótopo (^{99m}Tc, ^{131}I o ^{123}I). Sus valores de normalidad varían con la ingesta de yodo y deben considerarse según las diferentes áreas geográficas. En la tabla 18-2 se indican las situaciones en las que puede alterarse la captación tiroidea.

Descarga de ^{131}I con perclorato

Para realizar esta exploración se mide la captación tiroidea de ^{131}I antes y después de la administración de perclorato potásico. Si existe un defecto en la organificación, la segunda captación es inferior a la primera. Estos defectos pueden observarse en varias enfermedades tiroideas, por lo que la exploración presenta muy poca utilidad práctica.

Medición de los efectos periféricos producidos por las hormonas tiroideas

La valoración del reflexograma aquíleo, el metabolismo basal, la contractilidad cardíaca y la densidad mineral ósea y las determinaciones de algunos parámetros, como SHBG o ferritina, para evaluar los efectos de las hormonas tiroideas no se usan habitualmente, salvo en casos especiales, como diagnóstico del síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas.

Exploración de la regulación hipotálamo-hipófiso-tiroidea

Determinación de la concentración sérica de tirotropina

Esta determinación es la primera que debe realizarse para evaluar la función tiroidea en población general y en régimen ambulatorio, y su valoración conjunta con las concentraciones circulantes de T_4 libre constituye la primera aproximación diagnóstica en todos los pacientes con sospecha de alteración de la función tiroidea. Mediante análisis inmunoquimioluminométrico, sus concentraciones oscilan entre 0,4 y 4 mU/mL, valores que suelen considerarse normales. En los últimos años se ha desarrollado un amplio debate sobre el intervalo de normalidad de las concentraciones séricas de tirotropina que ha llevado a varios autores a recomendar que cada laboratorio defina esta normalidad según sus propios valores de referencia obtenidos de su población general. Concentraciones de 0,05 a 10 mU/mL o incluso a 20 mU/mL pueden ser normales en sujetos con enfermedad grave no tiroidea. La TSH aumenta en el hipotiroidismo primario y disminuye en el hipertiroidismo. En el hipotiroidismo hipotalámico o hipofisario coexisten concentraciones bajas de hormonas tiroideas y TSH. El hallazgo de hormonas tiroideas y TSH elevadas sugiere el diagnóstico de adenoma hipofisario productor de TSH o de resistencia a la acción de las hormonas tiroideas. Algunos fármacos, como los glucocorticoides, el octreótido y la dopamina, disminuyen la concentración de TSH.

Tabla 18-2 Situaciones que producen alteración en la captación tiroidea de ^{131}I

INCREMENTO	DISMINUCIÓN
Hipertiroidismo	Hipotiroidismo
Déficit de yodo (ingestión insuficiente o eliminación)	Exceso de yodo (aporte aumentado o eliminación insuficiente)
Administración de litio	Administración de fármacos antitiroideos
Tiroiditis subaguda de De Quervain en la fase de hipotiroidismo	Administración de hormonas tiroideas
Tiroiditis indolora linfocitaria en la fase de hipotiroidismo	Tiroiditis subaguda de De Quervain en la fase de hipertiroidismo
Aumento de estímulo por TSH endógena o exógena	Tiroiditis indolora linfocitaria en la fase de hipertiroidismo
Defecto de hormonosíntesis tiroidea (con captación normal)	Defecto congénito de captación
Insuficiencia renal (por mayor oferta de yodo al tiroides)	Estruma ovárico
Embarazo	Tirotoxicosis facticia
Recuperación de la situación de inhibición tiroidea (efecto «rebote»)	

TSH: tirotropina, hormona tirotropa o tiroestimulante.

ESTUDIO DE LOS TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS

Determinación de anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina circulantes

Los anticuerpos antitiroperoxidasa (TPOAc) y antitiroglobulina (TgAc) suelen determinarse por enzimoinmunoanálisis. Su positividad a títulos superiores a 50 y a 100 U/mL, respectivamente, sugiere el diagnóstico de afección tiroidea autoinmunitaria. Sin embargo, pacientes con enfermedades tiroideas no autoinmunitarias y algunos sujetos normales pueden presentar anticuerpos antitiroideos circulantes y, en otros casos, estos pueden ser negativos en enfermos con tiroidopatías autoinmunitarias. En la actualidad, en especial en las zonas con aporte de yodo suficiente, se acepta que basta con determinar los TPOAc, ya que los escasos pacientes con positividad aislada para TgAc raramente presentan enfermedad tiroidea.

Determinación de anticuerpos antirreceptor de TSH

Resulta de especial interés en el estudio de la enfermedad de Graves-Basedow, en la que algunas de estas inmunoglobulinas desempeñan un papel esencial en su etiopatogenia. En la mayoría de los laboratorios se determinan estos anticuerpos mediante técnicas de radiorreceptor-ensayo que detectan la existencia de inmunoglobulinas inhibidoras de la unión de TSH a su receptor (TSHRAc o TBII),

pero no su función específica. Títulos superiores a 14 U/L se consideran positivos y se hallan en el 80%-90% de los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.

DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO

Gammagrafía tiroidea

Proporciona información sobre la situación, el tamaño y la morfología de la glándula o del tejido tiroideo ectópico que se encuentra vinculada a su función, a la existencia de alteraciones estructurales y a su grado de avidez yódica. Las imágenes se obtienen con gammacámara después de administrar al paciente un radiofármaco (^{123}I o ^{131}I o, preferentemente, ^{99}Tc pertecnetato), y por lo común presentan forma de mariposa (fig. 18-1). La exploración permite conocer la intensidad de captación del isótopo por los nódulos, en la enfermedad nodular tiroidea, que pueden ser «fríos» o hipocaptantes, isocaptantes y «calientes» o hipercaptantes, según fijen el radiofármaco de forma inferior, igual o superior al tejido tiroideo normal (figs. 18-2 y 18-3). También resulta útil en el diagnóstico diferencial de algunos hipertiroidismos que cursan con hipocaptación del radiofármaco (tiroiditis, tirotoxicosis facticia).

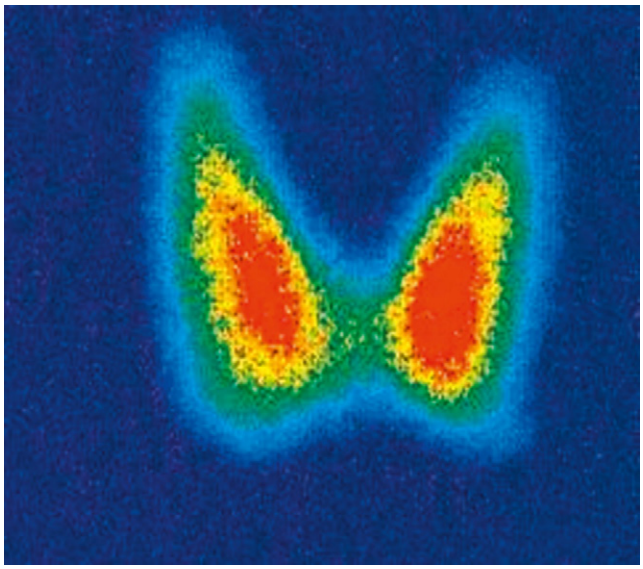


Figura 18-1 Gammagrafía tiroidea normal.

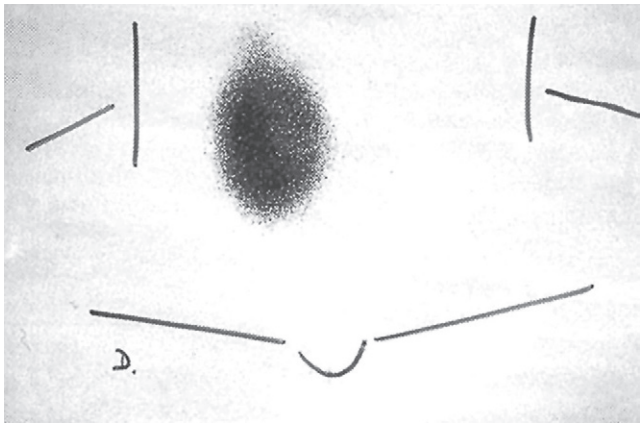


Figura 18-2 Gammagrafía tiroidea. Adenoma tóxico. Intensa captación del nódulo con ausencia de imagen del resto de la glándula.

Ecografía tiroidea

Su práctica mediante un transductor de alta resolución resulta muy útil para el estudio de la localización, el tamaño y las características del tejido tiroideo normal y de las lesiones nodulares intratiroideas. Es muy sensible para detectar nódulos muy pequeños y para distinguir los sólidos de los quísticos o mixtos y determinar sus características ecogénicas (hipo-, normo- o hiperecogenicidad).

En las figuras 18-4 y 18-5 se muestran las imágenes ecográficas de dos nódulos tiroideos, sólido y quístico. La ecografía es la técnica de elección para el estudio morfológico del tiroides y también resulta útil para la práctica de la punción con aguja fina. Sus principales limitaciones son la gran variabilidad que presenta dependiente del observador y que únicamente resulta útil para explorar la región cervical.

Otras técnicas de diagnóstico por la imagen

La radiología simple es de escasa utilidad en el estudio de las tiroidopatías aunque, en ocasiones, puede hacer sospechar la existencia de extensión endotorácica de un bocio (fig. 18-6).

La TC debe reservarse para aquellos casos en los que la gammagrafía y la ecografía planteen dudas importantes y puede resultar útil para valorar la extensión retroesternal de un bocio o para el diagnóstico de este proceso en un paciente con una masa mediastínica. Asimismo, puede ofrecer información de interés en el estudio de extensión de las neoplasias tiroideas. La RM debe reservarse para situaciones muy concretas. En algunas ocasiones, en especial en el diagnóstico y el seguimiento de los carcinomas tiroideos, puede ser necesaria la utilización de técnicas de diagnóstico por la imagen más complejas, como la PET.

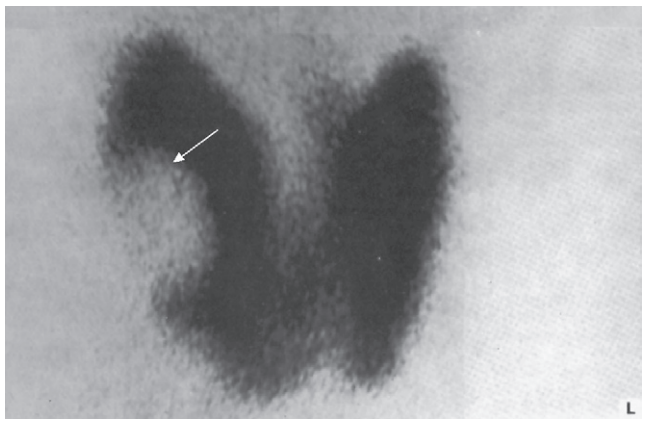


Figura 18-3 Gammagrafía tiroidea. Nódulo «frío» en lóbulo derecho *(flecha)*.

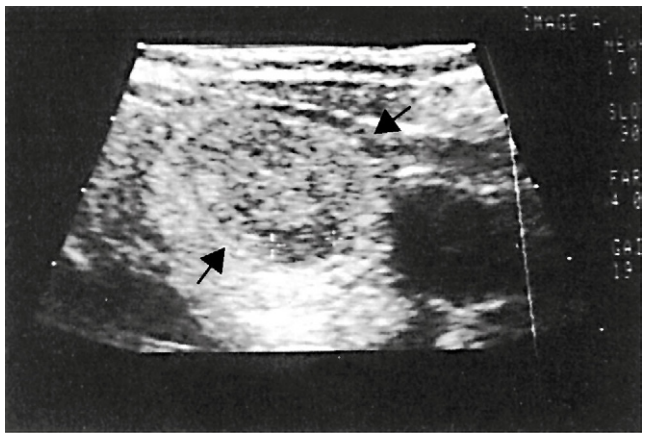


Figura 18-4 Ecografía cervical. Nódulo tiroideo sólido *(flechas)*.

SECCIÓN II

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

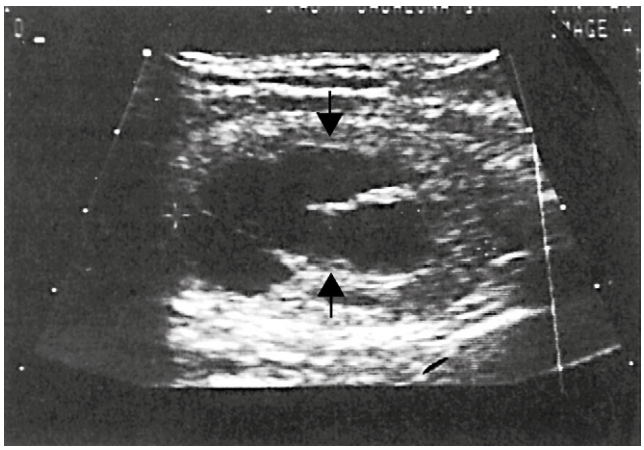


Figura 18-5 Ecografía cervical. Nódulo tiroideo quístico *(flechas)*.

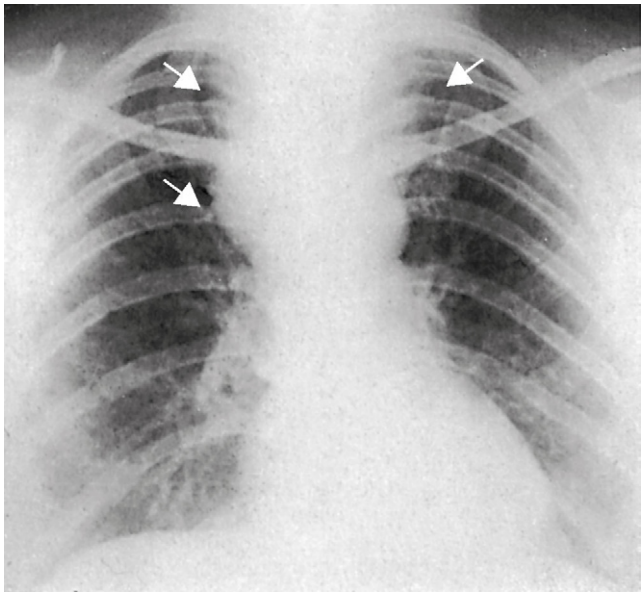


Figura 18-6 Prolongación endotorácica de un bocio *(flechas)*.

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO

Citología tras punción con aguja fina

El estudio citológico del material obtenido mediante la punción con aguja fina del tiroides (PAAF) supera ampliamente la eficacia diagnóstica de otros métodos de exploración. Con la única salvedad del dictamen citológico de «proliferación folicular» que plantea el diagnóstico diferencial entre hiperplasia nodular, adenoma y carcinoma folicular y hace necesaria la práctica de una biopsia para alcanzar un diagnóstico definitivo, la punción con aguja fina es un método de gran rendimiento en el estudio de las afecciones tiroideas.

SÍNDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO*

El síndrome del enfermo eutiroideo puede presentarse en diversas situaciones, no relacionadas con el tiroides, en enfermedades graves, agudas o crónicas, en el ayuno prolongado o en situaciones de estrés. Se caracteriza por la existencia aguda y reversible de alteraciones de las pruebas funcionales tiroideas relacionadas con trastornos en el transporte y el metabolismo de las hormonas tiroideas y en la secreción de TSH. El síndrome puede presentarse con concentraciones de T_4 normales, disminuidas o elevadas.

*A. M.ª Lucas Martín, J. L. Reverter Calatayud

SÍNDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO CON T_4 NORMAL

Es la variante habitual del cuadro que aparece en situaciones que no son muy graves. Cursa con T_4 y TSH normales, T_3 baja, rT_3 elevada y T_4 libre normal o algo elevada. Las alteraciones se deben a la disminución de la actividad 5′-desyodinasa. También existe una disminución de la capacidad de transporte de las hormonas tiroideas de las proteínas, más evidente para la T_4. Se denomina también síndrome de la T_3 baja.

SÍNDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO CON T_4 BAJA

Se presenta en pacientes en situaciones de especial gravedad. El 30%-50% de los enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos presentan este cuadro, que se debe a la existencia de alteraciones importantes citadas en relación con el déficit de 5′-desyodinasa y de capacidad de fijación de las proteínas transportadoras. Existe también un déficit de secreción de TSH. Cursa con T_4 y T_3 bajas, rT_3 elevada, T_4 libre normal o subnormal y TSH normal o baja. Estos datos analíticos pueden inducir a confusión con un hipotiroidismo hipofisario. La valoración de los datos clínicos y del resto de la función adenohipofisaria suelen permitir llegar al diagnóstico. La determinación de rT_3, que no debe solicitarse de forma sistemática, permite diferenciar el síndrome del enfermo eutiroideo con T_4 baja del hipotiroidismo hipofisario que cursa con concentraciones de rT_3 disminuidas.

SÍNDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO CON T_4 ELEVADA

Es una variante muy infrecuente del síndrome que se observa aproximadamente en el 1% de los casos en que se este se presenta La anomalía se aprecia durante el curso de una enfermedad grave y en el momento de su recuperación, sobre todo en enfermos de edad avanzada, especialmente del sexo femenino, tratados con preparados que contienen yodo. También se ha descrito en pacientes afectados de trastornos psiquiátricos agudos. En este caso, el síndrome puede confundirse con un hipertiroidismo que curse con T_4 elevada y T_3 normal. No obstante, en la hiperfunción tiroidea las concentraciones de TSH están disminuidas.

Las variedades del síndrome del enfermo eutiroideo pueden producir dificultades de interpretación en el momento de diagnosticar hiperfunción o hipofunción tiroideas en un paciente afectado por una grave enfermedad. Por ello, se recomienda, siempre que sea posible, evitar realizar la valoración de la función tiroidea en el curso de una enfermedad no tiroidea. Los pacientes con un síndrome del enfermo eutiroideo no deben recibir hormonas tiroideas.

FÁRMACOS Y FUNCIÓN TIROIDEA

Muchos fármacos son capaces de alterar la función tiroidea y modificar las pruebas funcionales tiroideas, con lo que dificultan su interpretación. No obstante, es excepcional que un medicamento no administrado en relación con una afección del tiroides produzca un cuadro clínico de hipotiroidismo o hipertiroidismo. Una de las pocas excepciones en este aserto es la afección tiroidea relacionada con la amiodarona. En la tabla 18-3 se resumen los principales fármacos que pueden afectar la función tiroidea o las pruebas funcionales tiroideas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23: 793-800.

Surks MI, Boncai L. Age-and race-based serum thyrotropin reference limits. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 496-502.

Thyroid Function Tests: Diagnoses and Monitoring of Thyroid Function Disorders in Adults. Guidelines and Protocols. British Columbia Medical Association. Ministry of Health Services, 2010; 1-6. www.BCGuidelines.ca.

Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. J Endocrinol 2010; 205: 1-13.

Tabla 18-3 Principales fármacos que pueden afectar la función tiroidea o las pruebas funcionales tiroideas

Fármacos que pueden causar hipotiroidismo

Inhibición de la síntesis y/o la secreción de las hormonas tiroideas
- Tionamidas, litio, perclorato, aminoglutetimida, talidomida, yodo y compuestos que lo contengan como amiodarona, contrastes yodados, algunos expectorantes, soluciones de yoduro potásico, algunos antisépticos tópicos

Disminución de la absorción de tiroxina
- Colestiramina, colestipol, dióxido de aluminio, carbonato cálcico, sucralfato, sulfato ferroso, raloxifeno, omeprazol, lansoprazol

Afección del sistema inmunitario
- Interferón-α, interleucina-2

Inhibición de la TSH
- Dopamina

Producción de una tiroiditis destructiva
- Sunitinib

Aumento del aclaramiento de la tiroxina e inhibiendo la TSH
- Bexaroteno

Fármacos que pueden causar hipertiroidismo

Estimulación de la síntesis y/o secreción de las hormonas tiroideas
- Yodo, amiodarona

Fármacos que pueden alterar las pruebas funcionales tiroideas

Disminuyen la TBG sérica
- Andrógenos, danazol, glucocorticoides, ácido nicotínico, L-asparaginasa

Aumentan la TBG sérica
- Estrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, metadona, 5-fluoracilo, clofibrato, heroína, mitotane

Disminuyen la unión de la tiroxina a la TBG
- Salicilatos, furosemida, heparina

Aumentan el aclaramiento de tiroxina
- Fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital

Inhiben la secreción de TSH
- Dobutamina, glucocorticoides, octreótido

Disminuyen la conversión de tiroxina a triyodotironina
- Amiodarona, glucocorticoides, contrastes yodados, propiltiouracilo, propranolol

TBG: proteína transportadora de tiroxina; TSH: tirotropina, hormona tirotropa o tiroestimulante.

BOCIO*

CONCEPTO

Se denomina bocio al aumento de tamaño del tiroides cuya causa no se debe a la existencia de una enfermedad autoinmunitaria, una tiroiditis, ni una neoplasia, aunque en estos procesos no es infrecuente que se produzca un incremento de tamaño de la glándula tiroidea y exista bocio. El bocio es el trastorno más común del tiroides.

Según su morfología, el bocio puede calificarse de difuso o nodular. El aumento de tamaño difuso del tiroides puede y suele evolucionar con el tiempo hacia la formación de nódulos tiroideos por lo que, en muchos casos, ambas situaciones no son más que distintos estadios evolutivos del mismo trastorno. Además, la evaluación clínica del tamaño y la morfología del tiroides mediante palpación suele ser poco precisa en lo que hace referencia a la presencia de nódulos si se compara con la realizada mediante exploraciones de imagen como, por ejemplo, la ecografía. Más del 50% de las personas con bocio difuso o con un nódulo único por palpación presenta multinodularidad tiroidea por ecografía y más del 50% de la población con palpación cervical normal padece nódulos múltiples por ecografía.

La frecuencia del trastorno varía según se estudie en zonas con déficit nutricional de yodo o sin él. El yodo es el sustrato principal para la síntesis de hormonas tiroideas y su insuficiencia predispone a muchas personas que carecen de él a que su tiroides tenga que realizar mayor actividad para conseguir sintetizar la cantidad necesaria de hormonas tiroideas por mecanismos de recuperación del yodo corporal. Ello puede conducir al desarrollo de bocio. La prevalencia de bocio en zonas sin déficit yódico es del 4% al 7%, con un predominio en la mujer de 7-13:1. Si existe déficit de yodo, la frecuencia es mayor y también aumenta con la edad.

FISIOPATOLOGÍA

En la mayor parte de los casos, la evolución natural del bocio se caracteriza por el crecimiento de las células foliculares, la formación de uno o más nódulos y el desarrollo de autonomía funcional posterior (bocio difuso, bocio nodular no tóxico o eutiroideo y bocio nodular tóxico, respectivamente). En España, durante muchos años se ha aceptado el efecto bociógeno del déficit de aporte de yodo y la consiguiente estimulación de la TSH como la base fisiopatológica causal más frecuente de bocio; a este tipo de bocio se le denomina endémico. No obstante, la disminución del déficit de yodo en la población española experimentada en los últimos 20 años ha llevado a pensar que en muchos casos no es esta la causa principal de su desarrollo en la actualidad. La alta frecuencia de bocio en zonas no endémicas (bocio esporádico), el hecho de que la mayoría de los pacientes presente TSH normal o el crecimiento continuado de muchos bocios a pesar del tratamiento supresor de la TSH con tiroxina así lo indican. Otros factores extra- e intratiroideos intervienen también en el crecimiento de la glándula e influyen en la posterior formación de nódulos. La mayor parte son factores de crecimiento como el factor similar a la insulina-1 (IGF-1), el epidérmico (EGF) y el de fibroblastos (FGF), cuyo efecto positivo sobre el desarrollo de bocio ha sido probado.

Incluso si se acepta el papel de estos factores de crecimiento, la formación de nódulos tiroideos sólo puede explicarse por la existencia de heterogeneidad en las células foliculares con respuestas individuales frente a los estímulos. En el tiroides normal, la sensibilidad a la acción de la TSH varía incluso entre las células de un mismo folículo y un pequeño número de ellas tiene capacidad para replicarse de forma autónoma. Esta heterogeneidad funcional de las células foliculares se encuentra genéticamente determinada, al menos en parte. En el tiroides normal, las células tienen también diferentes capacidades de respuesta funcional. Así, algunas pueden captar yodo, sintetizar tiroglobulina y yodarla, y sintetizar y segregar hormonas tiroideas, aunque la concentración de TSH sea mínima o incluso en su ausencia, y otras no presentan esta capacidad.

En la evolución a bocio multinodular hiperfuncionante o tóxico, un número progresivamente mayor de células es capaz de producir hormonas tiroideas en respuesta a mínimos estímulos de TSH o incluso sin ellos hasta condicionar una situación de hipertiroidismo. Esta evolución se observa con cierta frecuencia en sujetos que residen en áreas endémicas cuando aumenta su ingesta de yodo de forma importante o si reciben tratamiento con fármacos con un contenido muy elevado de yodo, como la amiodarona. La heterogeneidad celular funcional suele estar relacionada con mutaciones de oncogenes, como el *GSP,* que activan la proteína Gs de la membrana celular, para propiciar una actividad hiperfuncional. La activación crónica de esta proteína puede producir proliferación celular tiroidea e hiperfunción, incluso cuando la TSH está inhibida. Mutaciones en otros oncogenes, como el *ras,* pueden alterar el crecimiento y la función de algunas células foliculares, y la propia TSH posee un papel «*oncogen-like*», por lo que puede contribuir a la aparición de clones celulares autónomos.

Un sujeto concreto, con una predisposición genética determinada para desarrollar bocio, si se encuentra en una zona deficitaria en yodo, suele desarrollar bocio en la infancia y presentar bocio de gran tamaño en edades adultas. Si posteriormente recibe un mayor aporte de yodo, con elevada probabilidad evolucionará a hipertiroidismo que puede ser transitorio o persistente. Por tanto, el déficit de yodo influye en la epidemiología y los aspectos clínicos del bocio difuso y del multinodular. La participación de oncogenes en el desarrollo de nódulos en el seno de bocios multinodulares apoya la existencia de factores fisiopatológicos comunes en la aparición del bocio difuso, del nodular y de algunas neoplasias tiroideas.

*A. M.ª Lucas Martín, M. Puig Domingo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 18-4 Principales factores etiológicos del bocio

Alteración en la disponibilidad de yodo por el tiroides
Déficit en la disponibilidad de yodo
Déficit en la ingesta
Aumento del aclaramiento renal de yodo
Ingesta de bociógenos
Alteran la captación tiroidea de yodo
Aniones monovalentes (tiocianato, perclorato)
Tioglucósidos aislados de las berzas y otras *Brassicae*
Glucósidos cianogénicos y linamarina (mandioca)
Alteran la organificación intratiroidea de yodo
Fármacos del grupo tiouracílico (propiltiouracilo, metimazol)
Otros fármacos (sulfonilureas, salicilatos)
Goitrina y C glucosilflavonas
Interfieren en la liberación de las hormonas tiroideas
Exceso de yodo, litio, vinblastina, colquicina
Aumentan la excreción fecal de tiroxina
Harina de soja y nueces y sus aceites, aceite de girasol, cacahuete y algodón
Defectos congénitos de la hormonosíntesis tiroidea y de la acción de las hormonas tiroideas
Defectos en la captación tiroidea de yodo
Defectos en la organificación
Defectos de acoplamiento de las yodotirosinas
Defectos de las deshalogenasas
Defectos en la síntesis y secreción de tiroglobulina
Síndrome de resistencia a la acción de las hormonas tiroideas
Otros factores
Factores de crecimiento
Mutación de oncogenes

ETIOLOGÍA

Los factores etiológicos del bocio son múltiples y suelen asociarse e interaccionar entre ellos. De los ambientales, el más reconocido y estudiado, como ya se ha comentado, es el déficit de aporte yódico, aunque también pueden intervenir otros como el déficit de selenio o la ingesta de algunas sustancias y de algunos fármacos, el hábito tabáquico y el estrés emocional. El bocio se observa con una mayor prevalencia en el sexo femenino, y en cuanto a factores genéticos, si bien es conocida la agregación familiar del bocio, los estudios que se han realizado para intentar hallar genes candidatos que condicionen su aparición han dado resultados no concluyentes. Los factores etiológicos más importantes del bocio se detallan de forma esquemática en la tabla 18-4.

Alteración en la disponibilidad de yodo por el tiroides

El déficit de yodo es el factor etiológico más estudiado y el epidemiológicamente más relevante de desarrollo de bocio y el que define al bocio endémico como entidad nosológica. Se considera que existe bocio endémico cuando más del 10% de la población de entre 6 y 12 años de edad de una determinada zona geográfica presenta bocio. Con los programas de profilaxis consistentes en el incremento del consumo de compuestos que contengan yodo, su prevalencia ha disminuido notablemente; no obstante, el bocio endémico es aún muy frecuente en el mundo, y en particular en Europa, debido a que en el continente europeo son pocos los países en los que se ha implementado la yodación universal de la sal. La ingesta de yodo recomendada para un adulto es de 150 a 300 μg/día.

Otro factor bociógeno importante es el aumento del aclaramiento renal de yodo que puede observarse en la pubertad, el embarazo, la lactancia y el climaterio, especialmente cuando estas situaciones se asocian con cierta insuficiencia en la ingesta de yodo.

Ingesta de bociógenos

El tiocianato y el perclorato disminuyen la captación tiroidea de yodo y el propiltiouracilo, el metimazol, el carbimazol, las sulfonilureas, las isoniazidas, los salicilatos, la dimetilditiohidantoína, el resorcinol y la fenilbutazona producen un déficit en la organificación intratiroidea de yodo. El consumo de yodo en exceso y el de litio, vinblastina y colchicina puede interferir en la liberación de hormonas tiroideas. La harina de soja, las nueces y sus aceites y los aceites de girasol, cacahuete y algodón pueden aumentar la excreción fecal de tiroxina.

Defectos congénitos de la síntesis y de la acción de las hormonas tiroideas

Algunas alteraciones congénitas y genéticamente determinadas de la síntesis de hormonas tiroideas pueden producir bocio, con o sin hipotiroidismo. Estas alteraciones, muy poco frecuentes, se heredan de forma autosómica recesiva y presentan gran heterogeneidad tanto bioquímica como clínica. Los defectos más frecuentes se producen en la organificación tiroidea de yodo por alteraciones de la actividad de las peroxidasas. Uno de estos defectos puede asociarse a sordera nerviosa congénita *(síndrome de Pendred)*.

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas es un cuadro clínico heterogéneo, muchas veces familiar y debido a alteraciones en el receptor intracelular de las hormonas tiroideas. Los pacientes presentan bocio y pueden estar en situación de hipo-, hiper- o normofunción tiroidea, a pesar de que las concentraciones séricas de T_3, T_4 y TSH están elevadas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tanto en los estadios iniciales de bocio simple como en los más evolucionados de bocio multinodular, el tiroides está aumentado de tamaño y suele tener consistencia firme. El epitelio glandular se vuelve alto y prolifera, el coloide disminuye y la arquitectura folicular normal es sustituida por agregados celulares. Los folículos presentan un aspecto muy heterogéneo, hiperplásico algunos y otros, enormemente distendido por el coloide. Esta heterogeneidad es inicialmente microscópica pero, cuando aparecen fenómenos de fibrosis, se hace macroscópica y se forman los nódulos tiroideos. En el bocio nodular existen uno o varios nódulos rodeados o no por una cápsula y por tejido fibroso. Los nódulos tiroideos pueden sufrir transformación quística, sangrar o calcificarse y pueden acompañarse de tiroiditis linfocitaria o ser verdaderos adenomas, muchas veces de estirpe monoclonal. Este hecho pone de manifiesto la existencia de mecanismos fisiopatológicos comunes en el desarrollo de la hiperplasia difusa, nodular y algunas neoplasias tiroideas. Si se realizan estudios histológicos exhaustivos, en el 4%-17% de los casos de bocio multinodular se encuentran carcinomas tiroideos, la mayoría de ellos papilares de tamaño inferior a 1 cm, que generalmente no presentan ninguna relevancia clínica. Cuando la causa es una dishormonogénesis, la glándula muestra una intensa hiperplasia celular, con formación de papilas y ausencia prácticamente total de coloide.

CUADRO CLÍNICO

El bocio en sus estadios iniciales suele ser asintomático, aunque raramente puede cursar con dolor por hemorragia local en el caso de que exista un nódulo quístico. Inicialmente, es difuso y firme, y luego se hace nodular, con zonas más o menos duras, hasta alcanzar en algunos casos un gran tamaño; este proceso suele ser muy lento y durar años. Cuando el crecimiento de un nódulo tiroideo es muy rápido, hay que sospechar una neoplasia tiroidea maligna, aun cuando un nódulo benigno puede también crecer de forma relativamente rápida.

El crecimiento progresivo del bocio hacia el interior de la cavidad torácica (bocio intratorácico) y la evolución a bocio multinodular hiperfuncionante o tóxico son hechos relativamente frecuentes en sujetos de edad avanzada. Cuando un bocio alcanza gran tamaño, este puede cursar con síntomas de compresión (disnea, estridor, disfagia, disfonía y tos). En sujetos con bocio nodular de larga evolución que vivan en zonas geográficas con alimentación pobre en yodo puede producirse hipertiroidismo que puede precipitarse por la administración de yodo, por ejemplo, en forma de contraste radiológico o como constituyente de ciertos fármacos como la amiodarona.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de bocio no suele plantear dificultades. Su tamaño y características se determinan por palpación y, según las recomendaciones de la OMS, se clasifica en tres grados: en el bocio de grado 1, el tiroides se palpa pero no se ve con el cuello en posición normal; también se acepta como bocio de grado 1 la palpación de nódulos tiroideos. El bocio de grado 2 es visible con el cuello en posición normal y la ausencia de bocio se considera de grado 0. Las concentraciones séricas de TSH y T_4 libre suelen ser normales. Aproximadamente en la cuarta parte de los bocios multinodulares la TSH está inhibida (hipertiroidismo subclínico). En las zonas con endemia, la determinación de la yoduria puede confirmar la ingesta insuficiente de yodo. La endemia se considera leve si la yoduria es de 50 a 99 μg/L; moderada, si oscila entre 20 y 49 μg/L, y grave, si es inferior a 20 μg/L.

Los anticuerpos antitiroideos, en especial los antitiroperoxidasa, pueden ser positivos a títulos bajos en algunos pacientes y correlacionarse con la intensidad de la tiroiditis linfocitaria focal.

La ecografía permite conocer el tamaño del bocio y sus características, identificar los posibles nódulos y clasificarlos en sólidos o quísticos. Hoy en día la ecografía es una exploración imprescindible para una adecuada valoración de un bocio, e idealmente debe hallarse en la propia consulta del endocrinólogo. Cuando existe un valor de TSH infranormal, se requiere realizar una gammagrafía tiroidea que mostrará el bocio difuso inicial o la captación heterogénea del trazador en los casos de multinodularidad, y también puede poner de manifiesto la existencia de prolongación endotorácica del tiroides. En ocasiones es necesario practicar una TC o una RM cervicotorácicas para confirmar la prolongación endotorácica y el grado de compresión de la tráquea, y realizar pruebas funcionales respiratorias para determinar la repercusión funcional de la compresión traqueal.

El estudio citológico del material aspirado mediante punción con aguja fina (PAAF) debe realizarse en prácticamente todos los casos de bocio nodular. En la actualidad se recomienda practicar PAAF en nódulos con crecimiento rápido y/o en los que presenten algún dato sospechoso de malignidad (crecimiento rápido, consistencia firme), pero no en todos los nódulos. El diagnóstico citológico más frecuente es el de bocio coloide (abundante material coloide y escasa celularidad). En ocasiones puede detectarse tiroiditis linfocitaria focal y la aspiración de un quiste puede resultar diagnóstica y terapéutica. En casos de bocio difuso, la PAAF puede ser útil para diagnosticar tiroiditis de Hashimoto con anticuerpos antitiroideos negativos, y tiroiditis no autoinmunitaria, entre otras situaciones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En ocasiones, el bocio difuso puede plantear el diagnóstico diferencial con la tiroiditis de Hashimoto o con la enfermedad de Graves-Basedow. En ambas, las determinaciones de TSH, T_4 libre, anticuerpos antitiroideos y, eventualmente, de anticuerpos antirreceptor de la TSH suelen aclarar el diagnóstico. La citología permite confirmarlo en prácticamente todos los casos. El bocio multinodular puede plantear dudas diagnósticas con algunas tiroiditis y con las neoplasias. El estudio ecográfico y citológico es de gran ayuda en la diferenciación de estos casos.

PRONÓSTICO

El pronóstico del bocio simple es bueno, y su evolución desfavorable depende sólo de su crecimiento y la consiguiente aparición de fenómenos compresivos. Inicialmente puede revertir de forma espontánea, pero una vez en fase de nodularidad es irreversible. Su evolución hacia el hipotiroidismo es muy rara, aunque existe la posibilidad de esta asociación en zonas con déficit endémico de yodo y en situaciones de dishormonogénesis grave. La evolución hacia el hipertiroidismo es relativamente frecuente en fase de nodularidad (bocio multinodular tóxico).

TRATAMIENTO

La conducta terapéutica frente al bocio simple no puede estandarizarse. La sola presencia de un bocio difuso o multinodular no es indicación de tratamiento, y la actitud expectante es la correcta en muchos pacientes. El tratamiento se indicará si existe crecimiento generalizado o de algún nódulo y/o aparecen compresión o hipertiroidismo y, a veces, por motivos estéticos.

Se ha propuesto tratamiento médico del bocio simple y, sobre todo, del multinodular mediante la administración de levotiroxina sódica con la intención de inhibir la secreción de TSH. Varios estudios controlados y nuestra propia experiencia demuestran que este tratamiento no modifica la evolución natural de los nódulos tiroideos. También hay que considerar los efectos secundarios de la situación de hipertiroidismo subclínico que se provoca con el tratamiento, especialmente en mujeres posmenopáusicas. Por ello, hoy en día no se recomienda dicho tratamiento.

El tratamiento quirúrgico del bocio simple se indicará cuando exista compresión de las estructuras vecinas y/o se sospeche una neoplasia o esta se haya confirmado por citología. Los bocios de gran tamaño constituyen una indicación para realizar tratamiento quirúrgico. La evolución a bocio multinodular tóxico puede ser otra indicación para la intervención quirúrgica. El tipo de intervención indicada es la tiroidectomía subtotal, que podría presentar complicaciones posquirúrgicas —muy poco frecuentes en manos de un cirujano experto—, obstrucción traqueal por hemorragia, traqueomalacia, lesión recurrencial transitoria o definitiva e hipoparatiroidismo transitorio o definitivo. Para disminuir el número de recidivas del bocio, la tiroidectomía debe ser extensa, lo que comporta hipotiroidismo posquirúrgico; en consecuencia, debe iniciarse tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina sódica inmediatamente después de la cirugía.

El tratamiento del bocio multinodular tóxico con radioyodo es efectivo y seguro para conseguir la reducción del tamaño y para controlar la hiperfunción, y se recomienda sobre todo en personas de edad avanzada y/o con contraindicaciones para la cirugía. Se suelen administrar de 80-100 μCi de ^{131}I por gramo de tejido tiroideo, teniendo siempre en cuenta su capacidad de captación. En la mayor parte de los casos se consigue un adecuado control del hipertiroidismo, si bien la reducción de tamaño del bocio suele ser modesta y generalmente no superior al 20%. La administración intramuscular de TSH recombinante antes del tratamiento puede ser de utilidad en algunos casos especiales, ya que aumenta la captación del radioyodo en los bocios multinodulares no tóxicos, aunque puede producir ocasionalmente crecimiento rápido del bocio y aparición de fenómenos compresivos e hipertiroidismo; por ello, sólo suele utilizarse en casos en los que se requiere tratamiento del hipertiroidismo y existe muy baja captación de radioyodo en un paciente con contraindicación quirúrgica. La incidencia de hipotiroidismo posradioyodo oscila entre el 20% y el 50% a los 5 años, lo que hace necesario un control anual de la función tiroidea en los pacientes en los que el hipertiroidismo se resuelve tras tratamiento con radioyodo. En los bocios dishormonogénicos debe administrarse levotiroxina en dosis sustitutivas.

TRASTORNOS POR DÉFICIT DE YODO

CONCEPTO

El yodo es un constituyente crítico para la síntesis de hormonas tiroideas. Su déficit nutricional condiciona una insuficiente síntesis de hormonas tiroideas y en particular de levotiroxina. La forma más común de trastorno asociado al déficit de yodo es el bocio simple y la forma más grave, el cretinismo endémico. El yodo se encuentra geográficamente distribuido por todos los continentes, pero de forma irregular en cada uno de ellos. Pueden observarse diferencias importantes incluso en espacios geográficos relativamente cercanos. Europa es un continente con una relativa carencia de yodo en relación a otras zonas del mundo, y a su vez España presenta y ha presentado históricamente regiones con déficit de yodo grave. En la actualidad, nuestro país ha mejorado ostensiblemente su carencia en yodo en contraposición a lo que ocurría durante la primera mitad del siglo XX.

La deficiencia de yodo es la causa más frecuente de disfunción cerebral en el mundo, tanto del feto como del lactante, así como del retraso en el desarrollo psicomotor en niños, junto a otros trastornos como déficit auditivo. Las mujeres gestantes están especialmente expuestas y vulnerables a esta deficiencia, dado que el embarazo es

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una situación de mayor trabajo por parte del tiroides materno, sobre todo durante el primer trimestre, y además porque durante toda la gestación se produce un incremento de las pérdidas urinarias de yodo. A pesar de las medidas adoptadas para su erradicación, los trastornos secundarios al déficit de yodo continúan siendo un grave problema de salud pública mundial. Las evaluaciones más recientes indican que aproximadamente 2 billones de personas (38% de la población mundial) viven en áreas de bocio endémico. Junto a las bajas concentraciones de yodo presentes en áreas endémicas, la presencia de agentes bociógenos naturales (yuca, maíz, col, boniatos, etc.) o la deficiencia de selenio, frecuentes en la dieta de muchos países subdesarrollados, intensifican y empeoran las consecuencias del déficit de yodo.

ETIOLOGÍA

El yodo se encuentra ampliamente distribuido en el agua marina. Muchas áreas donde el cretinismo es o ha sido históricamente predominante son mesetas o zonas de montaña o tierras alejadas del mar. Estas áreas incluyen los Alpes, el Himalaya y las Montañas Rocosas; pequeñas cordilleras o regiones altas en países como China, Nueva Zelanda y países de África Central y ciertas planicies de Asia y Australia. En España han sido regiones históricamente afectadas por el déficit de yodo las Hurdes y la región pirenaica entre otras. El contenido de yodo de diversos alimentos varía ampliamente, pero la cantidad de yodo en los alimentos básicos comunes, como cereales o raíces, depende más del contenido de yodo del suelo donde se cultivan que del alimento en sí. Los alimentos del mar (pescados y crustáceos) son ricos en yodo.

En la mayor parte de países con suficiente capacidad económica y control sanitario en los que existía déficit de yodo, este se ha resuelto mediante la yodación universal de la sal. De forma incomprensible, en bastantes países del continente europeo este procedimiento de bajo coste y gran eficacia no se ha implementado y la lucha contra el déficit de yodo se centra en el consumo individual de sal convenientemente yodada, comprada según decisión personal junto con los demás alimentos. La introducción de sal yodada en el mercado alimentario español, junto con campañas de estímulo a su consumo, han llevado a mejorar sustancialmente la carencia de yodo en la población española, aun cuando el problema en España no se ha resuelto completamente y durante la gestación los niveles de consumo de yodo por las gestantes españolas son aún insuficientes. Para garantizar una suficiente síntesis de levotiroxina durante la gestación y evitar problemas en la progenie, la mujer embarazada debe ingerir un mínimo de 200 µg/día de yoduro potásico desde la gestación o antes incluso.

Existen diversas teorías para explicar los mecanismos de las dos formas del trastorno más grave por déficit de yodo, el cretinismo endémico neurológico y mixedematoso. El neurológico es la consecuencia de una deficiencia grave en la mujer ya desde antes de la gestación. El feto es dependiente de la llegada de hormonas tiroideas maternas durante el primer trimestre; esta es la única fuente de dichas hormonas hasta la mitad de la gestación, cuando empieza a secretarlas el tiroides fetal; el cerebro fetal precisa tiroxina de forma crítica para su normal organogénesis durante el primer trimestre. Así pues, la tiroxina depende de la T_4 materna, que se convierte localmente en T_3 por acción de la desyodasa tipo 2 del cerebro fetal. En situación de déficit de yodo, las concentraciones maternas de T_4 están disminuidas y, además, cuando se inicia la síntesis hormonal en el tiroides del feto, tampoco existe yodo suficiente para que esta se produzca de forma adecuada. Por consiguiente, existe una situación de déficit de yodo tanto materna como fetal; su corrección en el primer trimestre puede prevenir las lesiones neurológicas, pero debe realizarse de forma precoz ya que, si no es lo suficientemente rápida, aquellas se producen y son irreversibles.

En el cretinismo mixedematoso se han propuesto tres factores para explicar, solos o en combinación con el déficit de yodo, la atrofia tiroidea característica: a) en algunas zonas del mundo se produce una sobrecarga de tiocianatos junto con déficit de yodo; así, un alto consumo de yuca condiciona que una cantidad alta de tiocianatos que atraviesan la barrera placentaria inhiban el atrapamiento de yoduros por la placenta y el tiroides fetal; b) la deficiencia de selenio que en las madres causaría una disminución de la conversión de T_4 a T_3, por efecto sobre las desyodasas, enzimas seleniodependientes, y c) se han invocado asimismo mecanismos de tipo inmunológico por los cuales el déficit de selenio podría propiciar el desarrollo de tiroiditis autoinmunitaria.

CUADRO CLÍNICO

Cretinismo neurológico

Es la forma más común, predomina en los Andes y Nueva Guinea y se caracteriza por déficit mental grave, con un marcado deterioro de la capacidad de abstracción mental, sordomudez, estrabismo y alteraciones motoras con rigidez proximal de piernas, brazos y tronco. La visión no está afectada. Existe espasticidad proximal con reflejos tendinosos profundos marcadamente exagerados en rodillas, abductores y bíceps. Esta espasticidad no afecta generalmente a pies y manos, que están característicamente preservados; la mayoría de los pacientes puede caminar. Este dato es muy útil para diferenciar el cuadro de algunas formas de parálisis cerebral. La mayoría de los enfermos presenta bocio y eutiroidismo clínico y estatura ligeramente disminuida. Las concentraciones de hormonas tiroideas son normales o ligeramente disminuidas y la TSH está elevada. El ECG y la radiografía ósea son normales y el tratamiento con hormonas tiroideas no obtiene respuesta alguna.

Cretinismo mixedematoso

Especialmente frecuente en África Central, se caracteriza por hipotiroidismo grave ya desde los primeros momentos de la vida, déficit mental, aunque menos acusado que en el cretinismo neurológico, retraso en la maduración ósea, defectos del crecimiento y atrofia muscular. No existe bocio y los reflejos osteotendinosos son lentos. La gammagrafía tiroidea demuestra la presencia de tejido tiroideo residual. Después del nacimiento se mantiene el hipotiroidismo con atrofia tiroidea y las lesiones neurológicas suelen ser más leves. Los valores de hormonas tiroideas son siempre muy bajos y la TSH se encuentra muy aumentada. El ECG de estos pacientes presenta complejos QRS anchos de bajo voltaje, junto a otras anomalías. En la radiografía ósea se objetiva la presencia de disgenesia epifisaria y el tratamiento con tiroxina es efectivo en la mayoría de los enfermos.

Formas mixtas

Con cierta frecuencia coexisten manifestaciones de ambos tipos de cretinismo.

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

El tratamiento con tiroxina debe efectuarse en todos los casos. Si se tiene en cuenta que, una vez establecidas las alteraciones neurológicas o esqueléticas, el tratamiento es poco efectivo, la lucha contra esta enfermedad se basa en la profilaxis que corrija el déficit de yodo. Existen dos métodos para realizar la suplementación de yodo: las medidas diseñadas para aplicar a toda la población y las dirigidas a grupos específicos como mujeres en edad fértil, gestantes, prematuros, neonatos y niños. Entre las primeras, la yodación de la sal es el método más extendido, eficaz, fácil, seguro y económico que ha permitido erradicar la enfermedad en diversas áreas del mundo. La recomendación de la OMS es que se use sal yodada en todos los países, se haya confirmado o no la existencia de zonas con carencia de yodo. En España se autorizó añadir 60 mg de yodo/kg de peso de sal a mediados de los ochenta, suficientes para prevenir el déficit de yodo, pero el consumo de este tipo de sal es voluntario y no se ha implementado una yodación universal de la sal. Además, existen varios factores que pueden disminuir el consumo total real de yodo, como la calidad de la sal, su proceso de yodación o las condiciones ambientales como el aumento de la humedad y la exposición a la luz que provocan una mayor pérdida de yodo por evaporación. Se recomienda la yodación con yodato potásico, más estable que el yoduro.

Las medidas dirigidas a grupos específicos de riesgo se basan en la utilización de aceite yodado, que también es efectivo. Se recomienda la utilización de 1 mL de aceite yodado (475 mg de yodo/mL) en adultos y de 0,5 mL en niños. De esta forma se cubre el déficit yódico en la

población por un período aproximado de 5 años. Puede administrarse, también por vía oral, el aceite de adormidera yodado (lipiodol), que contiene 485 mg de yodo/mL. Se recomienda administrar 2 mL a los niños, dosis que puede repetirse y que protege a la población durante un período de 2 a 3 años. En mujeres gestantes, la administración de 0,5 mL de lipiodol protege durante 6 meses y la de 1 mL, durante 2 años. En España se recomienda a todas las gestantes un suplemento mínimo de 200 µg de yoduro potásico por vía oral diario hasta el final de la lactancia. En prematuros o niños nacidos a término alimentados con preparados humanizados que, en general, no contienen las cantidades de yodo necesarias, se recomienda el uso de preparados de yodo que contengan 20 µg/dL para prematuros y 10 µg/dL para recién nacidos a término. Aunque se corrija la carencia de yodo, deberían aumentar las medidas para detectar y tratar posibles disfunciones tiroideas de la mujer en edad fértil y, preferiblemente, antes del inicio del embarazo o en el primer trimestre. Estos programas deberían contemplar la determinación de TSH y de tiroxina.

La administración de yodo presenta pocos peligros para las personas que no padecen déficit grave de su aporte, ya que se excreta fácilmente por el riñón. En ocasiones puede inducir hipertiroidismo, principalmente en ancianos y al iniciarse las medidas profilácticas, cuadros que en su mayoría son transitorios. Puede aparecer también hipotiroidismo en personas con enfermedad tiroidea subyacente, tras dosis masivas de yodo. En cualquier caso, los beneficios de la corrección de déficit de yodo sobrepasan con creces los posibles problemas, de manera que, a comienzos del siglo XXI, no existe ninguna excusa para que se sigan produciendo deficiencias del desarrollo físico o mental por hipotiroidismo debido al déficit de yodo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bahn RS, Castro MR. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1202-1212.

Beck-Peccoz P, Persani L, Calebiro D, Bonomi M, Mannavola D, Campi I. Syndromes of hormone resistance in the hypotalamic-pituitary-thyroid axis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006; 20: 529-546.

Krohn K, Führer D, Bayer I, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. Endocr Rev 2005; 26: 504-524.

Vila L, Serra-Prat M, De Castro A, Palomera E, Casamitjana R, Legaz G et al. Iodine nutritional status in pregnant women of two historically different iodine-deficient areas of Catalonia, Spain. Nutrition 2011; 27: 1029-1033.

Viser YJ. The elemental importance of sufficient iodine intake: a trace is not enough. Endocrinology 2006; 147: 2095-2097.

HIPOTIROIDISMO*

CONCEPTO

Se denomina hipotiroidismo a la situación clínica caracterizada por un déficit de secreción de hormonas tiroideas, producida por una alteración orgánica o funcional de la misma glándula o por un déficit de estimulación de la TSH. El hipotiroidismo originado por alteraciones de origen en la glándula tiroidea se denomina primario, mientras que se llama secundario al que depende de una insuficiente secreción de TSH, si el fallo es adenohipofisario, y terciario, si la alteración procede del hipotálamo. El término «hipotiroidismo subclínico» incluye las situaciones asintomáticas en las que la concentración de T_4 libre es normal y la de TSH está aumentada.

El hipotiroidismo es una entidad frecuente, con una incidencia muy superior en el sexo femenino. En el estudio epidemiológico de Wickham, tras 20 años de seguimiento, se ha estimado una incidencia anual de hipotiroidismo espontáneo del 3,5‰ en las mujeres y del 0,6 ‰ en los varones. En el estudio NHANES III, con 17 353 americanos, un 4,6% tenía la TSH elevada: el 0,3% hipotiroidismo clínico y el 4,3% subclínico. La tiroiditis atrófica autoinmunitaria, la forma más común del hipotiroidismo del adulto, tiene un gran predominio en las mujeres y su frecuencia aumenta con la edad, para alcanzar una prevalencia del 6%-7% en las mujeres de edad superior a los 60 años y del 10% si se incluye el hipotiroidismo subclínico. La prevalencia de disfunción tiroidea no conocida en la población adulta de Cataluña es del 5,3% (3,8% hipotiroidismo y 1,5% hipertiroidismo), con afección superior en las mujeres. En el grupo de edad de más de 60 años, la prevalencia de disfunción tiroidea no conocida es de 9,8% (6,9% hipotiroidismo y 3,3% hipertiroidismo) y es muy similar en ambos sexos. La incidencia de hipotiroidismo congénito se estima en un caso por cada 4000 recién nacidos.

Tabla 18-5 Principales causas de hipotiroidismo

Hipotiroidismo primario (déficit estructural o funcional del tiroides)
Hipotiroidismo por tiroiditis autoinmunitaria
Tiroidectomía
Tratamiento con ^{131}I
Radiaciones externas en región cervical
Defectos en el desarrollo de la glándula tiroides
Alteraciones en la biosíntesis de las hormonas tiroideas (defectos congénitos, déficit o exceso yódico, bociógenos vegetales, fármacos)
Hipotiroidismo secundario (déficit de TSH)
Hipotiroidismo terciario (déficit de TRH)
Resistencia periférica a las hormonas tiroideas

TRH: hormona hipotalámica estimuladora de la hormona tirotropa; TSH: hormona tirotropa o tiroestimulante.

ETIOLOGÍA

En la tabla 18-5 se resumen las causas principales de hipotiroidismo permanente. El hipotiroidismo por tiroiditis autoinmunitaria es la forma más común del hipotiroidismo del adulto. Los hipotiroidismos postiroidectomía y posterapia con radioyodo son frecuentes en clínica y se identifican fácilmente. La radiación del cuello por una enfermedad no tiroidea puede producir también hipotiroidismo.

Los defectos del desarrollo de la glándula tiroides son una causa muy frecuente del hipotiroidismo en los primeros meses o años de vida. La mayoría de estos pacientes es portadora de una disgenesia tiroidea con localización ectópica, que va desde la base de la lengua hasta el cartílago tiroideo.

El hipotiroidismo definitivo por alteraciones orgánicas del tejido glandular (tiroiditis de De Quervain, indolora linfocitaria, amiloidosis) es poco frecuente, así como el secundario a las alteraciones en la biosíntesis de las hormonas tiroideas.

Otro grupo de causas, que se ha expuesto en el apartado de hipotálamo-hipófisis, es el que hace referencia al hipotiroidismo secundario y terciario. Por último, procede mencionar la resistencia periférica a las hormonas tiroideas que puede cursar con hipotiroidismo clínico si la alteración afecta a todos los tejidos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Varía según la etiología, pero en la mayoría de los casos existe atrofia de la glándula que, probablemente, está vinculada a la fase final de una tiroiditis autoinmunitaria. El parénquima está sustituido por tejido fibroso hialinizado que incluye algunos agregados focales de linfocitos y células plasmáticas. Se observan asimismo restos de epitelio folicular con células de Hürthle (células foliculares de aspecto peculiar) y, a veces, células gigantes multinucleadas de origen histiocítico. Apenas quedan espacios foliculares y existe muy poco coloide, escasamente coloreado.

CUADRO CLÍNICO

Hipotiroidismo del adulto

El término «mixedema» debe reservarse para las formas graves o complicadas del proceso que incluyen la presencia de este signo de afección dérmica. El cuadro clínico, de comienzo insidioso, puede consistir durante mucho tiempo sólo en una expresión atenuada del proceso.

*A. M.ª Lucas Martín, M. Puig Domingo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los pacientes refieren intolerancia al frío y, en casos avanzados, puede comprobarse hipotermia. Son frecuentes la astenia y la disminución del apetito, con peso normal o aumentado por la retención de agua y sal, secundaria al depósito de tejido mucoide. La voz es ronca y áspera debido a la infiltración mucoide de la lengua y la laringe. El tiroides casi nunca es palpable.

El signo más llamativo, que incluso ha dado el nombre a la afección *(mixedema del adulto),* es una singular tumefacción de la *piel*, que se distingue del edema común porque la presión digital no deja fóvea. Se manifiesta sobre todo en la cara, la nuca y el dorso de las manos y los pies. La piel suele estar seca, dura y escamosa y a menudo es pálida y amarillenta por la frecuente aparición de anemia, vasoconstricción cutánea e hipercarotinemia. Las secreciones sudorípara y sebácea están reducidas. El cabello, las cejas, las pestañas y el pelo corporal se vuelven secos, gruesos y frágiles y tienden a caer. Las alteraciones citadas, junto con la tendencia a la somnolencia y al desinterés por lo que le rodea, producen cambios muy característicos en la facies de los pacientes. Las uñas se vuelven quebradizas y crecen muy lentamente.

En el *aparato circulatorio* destaca la disminución del gasto cardíaco, tanto por reducción del volumen sistólico como de la frecuencia cardíaca. Hay vasoconstricción periférica y puede observarse un aumento del área cardíaca en la radiografía de tórax, en parte debido a la dilatación del corazón, pero con relativa frecuencia relacionado con la existencia de un derrame pericárdico rico en proteínas y polisacáridos.

Con cierta frecuencia se observa *derrame pleural*. En formas avanzadas puede producirse infiltración de los músculos respiratorios y alteración del centro respiratorio, capaces de conducir a una hipoventilación alveolar.

En el *aparato digestivo* es frecuente la macroglosia por infiltración mixedematosa, el estreñimiento y la aclorhidria y puede aparecer malabsorción. La ascitis aparece rara vez y, cuando lo hace, suele acompañar a derrames de las otras cavidades serosas.

En general se observan discretas alteraciones funcionales del *riñón* con disminución del filtrado glomerular, reducción de la capacidad secretora y reabsortiva de los túbulos y de la capacidad de concentración de la orina. Existe un retraso en la eliminación acuosa que, junto con la hidrofilia del tejido mucoide, conduce a un incremento en el volumen total de agua del organismo, que produce hiponatremia dilucional. Pese a ello, el volumen plasmático está reducido.

Suele aparecer *anemia,* que puede ser de tres tipos: normocítica y normocrómica, macrocítica —casi siempre relacionada con un déficit de vitamina B_{12}— y microcítica o hipocrómica por déficit de hierro en relación con la presencia de hemorragias o de un déficit de absorción. La anemia perniciosa aparece en el 12% de los casos de hipotiroidismo de origen autoinmunitario.

En el *sistema nervioso central* destaca la lentitud de las funciones intelectuales, incluida el habla. El paciente se vuelve lento e indiferente y puede aparecer ataxia de tipo cerebeloso. La falta de concentración y de memoria y la somnolencia son habituales. Las alteraciones psiquiátricas de tipo depresivo o paranoide son relativamente frecuentes, y a veces se observan cuadros de agitación, ataxia, convulsiones y coma.

Entre las alteraciones de los *órganos de los sentidos* y del sistema nervioso periférico destacan la ceguera nocturna, la sordera y la frecuente aparición de neuropatías periféricas por atrapamiento, muy especialmente en el nervio mediano, producido por depósitos de sustancia mucoide (síndrome del túnel carpiano). El retraso del período de relajación de los reflejos osteotendinosos es muy característico.

Los movimientos de los *músculos esqueléticos* suelen ser lentos, aunque la fuerza está bastante conservada. En ocasiones aparece un síndrome seudomiotónico con gran incremento de la masa muscular y notable retraso de la actividad muscular. Con mucha frecuencia se detectan en el suero incrementos de enzimas de origen muscular, como la CK y la ASAT.

Entre las alteraciones del *sistema endocrino* cabe citar la hipertrofia y la hiperplasia de las células tirotropas hipofisarias, que rara vez producen insuficiencia adenohipofisaria. En casos graves puede aparecer hiperprolactinemia, a veces acompañada de galactorrea. Destaca la prolongación de la semivida del cortisol con cortisolemia normal, pero con eliminación urinaria de cortisol disminuida. En casos graves puede haber una respuesta inadecuada al estrés, de modo que un tratamiento inicial demasiado enérgico con hormonas tiroideas puede desencadenar una insuficiencia suprarrenal grave. En el área gonadal, en la mujer es común la disminución de la libido y la aparición de ciclos anovulatorios con hemorragias genitales. En el varón pueden observarse disminución de la libido, impotencia y oligospermia.

Una de las principales características es el aumento de la concentración de colesterol total, LDL-C, triglicéridos y fosfolípidos séricos.

En la tabla 18-6 se señala la frecuencia de aparición de los principales signos y síntomas del hipotiroidismo.

Tabla 18-6 Síntomas y signos de hipotiroidismo

SÍNTOMA O SIGNO	PORCENTAJE
Sequedad de piel	62-97
Palidez	58-67
Enlentecimiento del lenguaje	48-91
Aumento de peso	48-76
Ronquera	48-74
Disminución de la memoria	48-66
Disminución de reflejos osteotendinosos	46
Hinchazón de manos, pies y cara	40-90
Estreñimiento	38-61
Adelgazamiento, sequedad o caída del cabello	32-57
Somnolencia, cansancio	25-98
Hipertensión arterial	18
Trastornos menstruales	16-58
Nerviosismo, ansiedad	13-58
Bradicardia	8-14
Derrame pleural, pericárdico o ascitis	3-4

Hipotiroidismo del recién nacido y del niño

El hipotiroidismo que aparece en los primeros días de vida es difícil de reconocer clínicamente. Puede sospecharse por la presencia de dificultades respiratorias, cianosis, ictericia persistente, hernia umbilical, letargia, somnolencia, desinterés por la alimentación, llanto ronco, estreñimiento o presencia de una gran fontanela anterior o una fontanela posterior abierta. Un dato importante, pero que evidentemente sólo se investiga si existe una sospecha previa, consiste en la ausencia de los puntos de osificación de la epífisis femoral distal y tibial proximal. Si el recién nacido no recibe un diagnóstico y un tratamiento correctos, se desarrollan los signos citados y otras características del proceso, como piel seca, edema periorbitario, macroglosia y distensión abdominal. Se producen asimismo graves defectos en el crecimiento lineal y en el desarrollo del esqueleto en general. No obstante, los trastornos más graves se instauran en el sistema nervioso central. Así, en el cerebro se produce un retraso de su crecimiento y de sus mecanismos de maduración, lo que provoca trastornos neurológicos, como temblor, espasticidad e incoordinación, y alteraciones mentales que causan un grave defecto del desarrollo intelectual. Este cuadro establecido constituye el denominado *cretinismo,* que se conoce como esporádico cuando aparece en zonas no carentes de yodo. El tratamiento temprano de la afección es fundamental, ya que de otro modo las lesiones cerebrales se vuelven irreversibles. El cribaje neonatal universal del hipotiroidismo ha sido implementado desde hace ya muchos años por diversos sistemas nacionales de salud, lo cual indica la relevancia del diagnóstico precoz y su coste-eficacia.

Cuando el hipotiroidismo comienza entre los 6 meses y los 2 años de edad, si no se inicia un tratamiento temprano también puede aparecer un déficit mental. En cambio, si la hipofunción tiroidea se instaura después de los 2 años, es más difícil que se produzca un retraso mental permanente. En los niños de esta edad la enfermedad se manifiesta por letargia, apatía y dificultad para el aprendizaje. Es fundamental la grave repercusión del déficit tiroideo sobre el crecimiento y el desarrollo del esqueleto. La exploración radiológica demuestra que los núcleos de osificación que se han formado antes del inicio del hipotiroidismo tienen una apariencia normal, mientras que los que se forman después del comienzo de la enfermedad lo hacen con retraso

y con aspecto anómalo. La maduración sexual y el inicio de la pubertad suelen retrasarse, aunque también puede observarse precocidad sexual en el hipotiroidismo infantil.

Coma mixedematoso

Se trata de una situación clínica grave de aparición infrecuente que pone en peligro la vida del paciente. Es más frecuente en mujeres mayores y predomina en invierno. Unas veces su aparición es espontánea, pero en otras ocasiones es desencadenada por una serie de causas, entre las que cabe citar la exposición al frío, la infección, la insuficiencia respiratoria, la intoxicación acuosa, la hipoglucemia y el consumo de analgésicos, que son mal metabolizados por el paciente hipotiroideo.

El enfermo en coma mixedematoso presenta, además de un coma más o menos profundo, los signos y síntomas correspondientes a un hipotiroidismo de larga evolución. La hipotermia es común, a veces muy intensa, y se considera que una temperatura rectal inferior a 32 °C constituye un índice de mal pronóstico. La hipoglucemia es poco frecuente y, cuando aparece, suele estar producida por insuficiencia suprarrenal, ya sea por tratarse de un hipotiroidismo hipofisario o por la asociación de una enfermedad autoinmunitaria tiroidea y suprarrenal *(síndrome de Schmidt)*. La eliminación de agua está disminuida, y con bastante frecuencia se observa una importante hiponatremia dilucional. Este trastorno se ha atribuido a una secreción inadecuada de hormona antidiurética de tipo funcional y secundaria al hipotiroidismo. La intoxicación acuosa y la hiponatremia pueden ser factores coadyuvantes del deterioro de la conciencia. Por último, con frecuencia aparecen graves trastornos ventilatorios. Se han citado como posibles causas la depresión del centro respiratorio, la interferencia de la conducción neuronal o de la transmisión neuromuscular respiratoria, la infiltración mucoide del árbol bronquial y alteraciones en la membrana alveolocapilar.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la forma completa de hipotiroidismo del adulto es fácil de establecer clínicamente. En las formas poco avanzadas o paucisintomáticas, el diagnóstico clínico es más difícil y la enfermedad pasa inadvertida a menudo. Las formas asintomáticas del hipotiroidismo subclínico sólo se pueden descubrir mediante las pruebas de laboratorio.

El diagnóstico del hipotiroidismo del recién nacido y del niño suele ser difícil de establecer por los datos clínicos en las fases iniciales. En el caso del hipotiroidismo neonatal se ha producido un avance decisivo con la determinación sistemática de la T_4 o la TSH en el recién nacido. La determinación más útil para el diagnóstico del hipotiroidismo primario es la TSH basal, que estará elevada, junto a la de T_4 libre, que estará disminuida.

La realización de otras pruebas tiroideas raras veces está indicada. El estudio de la presencia en el suero de anticuerpos antitiroideos es una exploración válida para establecer el diagnóstico de tiroiditis autoinmunitaria como etiología del hipotiroidismo. La gammagrafía tiroidea no está indicada en el hipotiroidismo del adulto. En cambio, en la hipofunción tiroidea del recién nacido y del niño puede aportar información sobre posibles localizaciones ectópicas del tiroides.

La determinación de los anticuerpos anticélula parietal gástrica está justificada en el hipotiroidismo autoinmunitario, ya que estos anticuerpos son positivos en un tercio de los casos y pueden acompañar o preceder a la aparición de una anemia perniciosa. Algunos cambios bioquímicos que aparecen en el hipotiroidismo, aunque no tienen valor específico, pueden ayudar a despertar la sospecha de la afección. Entre ellos debe citarse el aumento del colesterol, de la CK, de la ASAT, de la láctico-deshidrogenasa (LDH) y de la prolactina, así como la hiponatremia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El hipotiroidismo del adulto se puede confundir en ocasiones con el síndrome nefrótico y con algunos procesos hematológicos. En los casos de hipotiroidismo infantil es indispensable pensar en esta enfermedad, dada la importancia de su reconocimiento precoz, ante el menor trastorno del desarrollo intelectual, cualquier defecto del crecimiento o de la maduración esquelética. En todos los casos de coma metabólico debe pensarse en la posibilidad de un coma mixedematoso, ya que la omisión del diagnóstico correcto es muy grave.

Un aspecto muy importante del diagnóstico diferencial del hipotiroidismo consiste en la distinción entre las formas primarias y las que son de origen hipofisario o hipotalámico. Los datos clínicos ofrecen escasa ayuda al respecto, con excepción de la hipercolesterolemia, que se da sólo en las formas primarias, la menor tendencia a la infiltración mucoide de las formas secundarias y terciarias o la semiología propia, si la hay, de la afección hipotálamo-hipofisaria.

PRONÓSTICO Y PREVENCIÓN

En la actualidad, el hipotiroideo adulto tratado correctamente alcanza una supervivencia normal, totalmente asintomático. En el hipotiroidismo del recién nacido y del niño, el pronóstico depende de la prontitud del diagnóstico y el tratamiento. Ya se ha comentado que el retraso en su inicio implica el grave riesgo de que el paciente presente como secuela un retraso mental permanente. Este peligro es tanto mayor cuanto más precoz es la aparición del hipotiroidismo y disminuye mucho cuando la enfermedad se inicia después de los 2 años de edad. Las anomalías del esqueleto y el déficit de crecimiento son más reversibles que el retraso mental, pero también pueden convertirse en definitivos si el tratamiento sustitutivo tarda mucho en instaurarse.

Es importante recordar aquí que no todas las formas de hipotiroidismo son definitivas e irreversibles, ya que algunas son transitorias. Las formas más habituales de hipotiroidismo transitorio en el adulto son las que aparecen tras la tiroidectomía subtotal en la enfermedad de Graves-Basedow o en el bocio multinodular, tras la hemitiroidectomía en el adenoma tóxico o después de la terapéutica con radioyodo en la enfermedad de Graves-Basedow o en los bocios nodulares tóxicos. En cualquiera de estos casos está justificada la abstención terapéutica durante un plazo que puede alcanzar los 6 meses si los síntomas y signos de hipotiroidismo no son importantes, ya que de este modo muchos de estos pacientes podrán recuperar el eutiroidismo. Otras formas de hipotiroidismo transitorio son las que pueden aparecer en fases avanzadas de la tiroiditis subaguda de De Quervain y de la tiroiditis indolora linfocitaria, ya sea en la forma aislada o bien asociada con el puerperio (tiroiditis posparto). También puede presentarse esta alteración en pacientes tratados con amiodarona.

Otra forma de hipotiroidismo transitorio es la que en ocasiones presenta el recién nacido y que puede ser producida por déficit de yodo, por paso transplacentario de diversas sustancias bociógenas o quizá por paso de anticuerpos antitiroideos y también por la exposición del feto a cantidades masivas de yodo como consecuencia de la utilización de povidona yodada concentrada para pintar el canal del parto y el pubis de la madre, lo que propicia una absorción percutánea de gran cantidad de yodo por parte del feto. La reevaluación del hipotiroidismo neonatal suele realizarse unos meses después de haber suspendido la medicación potencialmente causante de la disfunción. La medición de las hormonas tiroideas y la TSH, y en ocasiones una gammagrafía y una captación de radioyodo, confirmarán o no la existencia de hipotiroidismo.

Para prevenir el hipotiroidismo del adulto no existe en la actualidad un acuerdo unánime acerca del cribado universal mediante la determinación de la TSH que permitiría un diagnóstico precoz. Se recomienda la determinación de TSH en mujeres embarazadas o que planifiquen una gestación si presentan historia personal o familiar de tiroidopatía, signos o síntomas compatibles con hipotiroidismo o bocio, diabetes mellitus tipo 1 o historia de enfermedades autoinmunitarias o anticuerpos antitiroideos positivos. Podría también realizarse en varones y mujeres mayores de 60 años, dada la elevada frecuencia de hipotiroidismo en ese grupo de edad.

TRATAMIENTO

Consiste en la administración ininterrumpida y con dosis adecuadas de hormonas tiroideas. El preparado de elección es la levotiroxina (L-tiroxina, tiroxina, T_4). La dosis inicial requerida normalmente es

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de 50-100 µg/día y la necesaria para alcanzar el eutiroidismo oscila entre 110-130 µg/día (1,6 µg/kg de peso y día). La dosis inicial y el tiempo necesario para alcanzar una sustitución completa deben individualizarse, dependiendo de la edad, el peso y el estado cardíaco del paciente. En pacientes de edad avanzada y en los afectados por cardiopatía isquémica, el inicio del tratamiento debe hacerse con precaución; se aconsejan dosis de 25 µg/día que se incrementarán a razón de 25 µg/día cada 3-4 semanas. Las necesidades de levotiroxina disminuyen en los pacientes mayores de 60 años y aumentan en las embarazadas (habitualmente, 50 µg/día).

Tras iniciar el tratamiento, los pacientes deben realizar un control clínico y analítico con una determinación de TSH a las 4-6 semanas, que permitirá incrementar la dosis entre 25-50 µg/día. El objetivo terapéutico es promover la desaparición de los signos y síntomas y conseguir una concentración de TSH entre 0,5-2 mU/L. En sujetos de más de 65 años el valor de TSH deseable bajo tratamiento sustitutivo puede ser superior, de hasta 5 mU/L, lo cual parece asociarse a una mayor tasa de supervivencia. Una vez alcanzados estos objetivos, es suficiente una revisión clínica y analítica una vez al año. Existen algunas situaciones, resumidas en la tabla 18-7, que pueden modificar las necesidades de levotiroxina.

El tratamiento del hipotiroidismo subclínico continúa siendo tema de debate. En la actualidad no se recomienda el tratamiento sistemático de pacientes con TSH entre 4,5 y 10 mU/L, dado que no hay evidencia de un beneficio claro del tratamiento sustitutivo; en estos casos sería recomendable repetir la determinación de TSH cada 6 o 12 meses para controlar su evolución. Parecería razonable tratar pacientes con esta concentración de TSH si refieren síntomas de hipotiroidismo o presentan hiperprolactinemia o infertilidad. Si la TSH es superior a 10 mU/L, se recomienda repetirla a los 6 meses e iniciar el tratamiento si persiste elevada. También parece justificado el tratamiento cuando ya de inicio el paciente presenta una TSH superior a 10 mU/L.

La estrategia terapéutica en el hipotiroidismo del recién nacido y del niño es algo distinta, ya que en modo alguno es permisible una hipodosificación, aunque sea por poco tiempo. Es preferible que exista una sobredosificación moderada que correr el riesgo de un déficit en la medicación. No obstante, este exceso de dosificación tampoco está exento de riesgos, ya que se ha relacionado con una maduración ósea acelerada con sinostosis craneal prematura y eventual incremento de la presión intracraneal y consiguiente sufrimiento cerebral. La dosis diaria inicial aconsejada de levotiroxina para el recién nacido es de 25 µg durante los tres primeros días, para pasar después a 50 µg/día. Durante los primeros 1-2 años de vida la TSH basal no es del todo útil para controlar la dosificación, cuyo objetivo ha de ser mantener la T_4 total superior a los 10 µg/dL. A partir de los 2 años de edad, el cuadro clínico y la TSH basal son los mejores datos para ajustar la dosis de tiroxina. La dosis de T_4 ideal en los niños de 1 a 5 años oscila alrededor de los 6 µg/kg de peso y día, en los de 6 a 10 años es de 4 µg/kg de peso y día y a partir de los 11 años hasta el final de la adolescencia es de 3 µg/kg de peso y día. Estas dosis orientativas son relativas e incluso realmente superiores a las del adulto. Este hecho está justificado por el objetivo ya citado de evitar en cualquier caso la hipodosificación, pero también hay que relacionarlo con el hecho de que la degradación de la tiroxina en el niño es aproximadamente un 50% superior a la de los adultos.

El coma mixedematoso constituye una emergencia médica de extraordinaria gravedad que exige un tratamiento minucioso y urgente, y que debe llevarse a cabo en una unidad de cuidados intensivos por la elevada mortalidad que comporta dicha situación. La pauta terapéutica es compleja y debe ajustarse en cada caso a las necesidades particulares del paciente. La mayoría de los autores opina que debe administrarse una dosis única intravenosa de levotiroxina que oscilará entre 300-600 µg con el fin de restablecer el *pool* periférico de hormona tiroidea. Posteriormente se recomienda una dosis diaria intravenosa de 100 µg al día para pasar a la vía oral cuando el paciente esté consciente. Alternativamente, puede realizarse el tratamiento con dosis de 25 µg de T_3 i.v. cada 12 h. Otros autores utilizan la combinación de T_4 y de T_3. A pesar de que estas pautas parecen razonables, creemos que la tiroidoterapia en el coma mixedematoso debe ajustarse a cada situación individual en función de la edad del paciente, la situación circulatoria y el estado ventilatorio.

Tabla 18-7 Circunstancias en las que se modifican las necesidades de levotiroxina

Aumento de las necesidades de levotiroxina
Malabsorción
Trastornos gastrointestinales (esprúe, resección del intestino delgado)
Diarrea producida por la diabetes mellitus
Cirrosis hepática
Embarazo
Tratamientos farmacológicos
Fármacos que bloquean la absorción
Colestiramina, sucralfato, hidróxido de aluminio, sulfato ferroso, carbonato de calcio
Fármacos que aumentan el aclaramiento de T_4
Rifampicina, carbamazepina, fenitoína
Por bloqueo de la conversión de T_4 en T_3
Amiodarona, déficit de selenio
Disminución de las necesidades de levotiroxina
Edad ≥ 65 años, tratamiento con andrógenos en la mujer

T_3: triyodotironina; T_4: tetrayodotironina o tiroxina.
Modificado de De Groot, 1996.

La edad más avanzada y el compromiso circulatorio o ventilatorio son índices para escoger dosis bajas iniciales de tiroidoterapia, mientras que en individuos de menos edad y sin grandes problemas en las áreas circulatoria y ventilatoria se puede comenzar con dosis mayores. En nuestra opinión, la administración simultánea de hidrocortisona es obligada (50-100 mg i.v. cada 6-8 h en la fase inicial), ya que en una emergencia no puede descartarse el origen hipotalámico o hipofisario del hipotiroidismo y, por otra parte, aun en el mixedema primario existe un déficit de secreción de hormona corticotropa (ACTH) ante el estrés. Las dosis de hidrocortisona se disminuyen paulatinamente a medida que se va produciendo la mejoría del paciente y se pasa a la vía oral y a la dosis de sustitución definitiva en los casos de hipotiroidismo secundario o terciario o bien a la supresión en los casos de mixedema primario.

Los trastornos hidroelectrolíticos deben corregirse teniendo en cuenta que los requerimientos de agua son escasos, ya que suelen presentar retención acuosa, la respiración se halla disminuida y las hormonas tiroideas administradas inician la movilización del líquido intersticial. La administración de sodio debe ajustarse individualmente según el grado de hiponatremia, aunque debe tenerse en cuenta que dicho trastorno es, en buena parte, dilucional. De acuerdo con este criterio, y dado que el *pool* total de sodio suele ser normal o estar aumentado, este electrólito sólo debe administrarse si las cifras de natremia son inferiores a 128-125 mEq/L. El aporte de glucosa debe, asimismo, ajustarse en cada caso, de modo que si el déficit es importante ha de administrarse una solución glucosada hipertónica.

Una terapéutica ventilatoria adecuada es obligada si existen hipoxemia e hipercapnia. La pauta de ventilación mecánica debe ser muy cuidadosa, puesto que la producción de CO_2 y el consumo de O_2 de estos pacientes están francamente disminuidos. Hay que indicar volúmenes corrientes iniciales no superiores a 8 mL/kg, con frecuencias bajas (8-10 respiraciones/min), con estricto control gasométrico, para evitar la alcalosis respiratoria por el respirador. En caso de infección, esta debe tratarse en la forma adecuada. Por último, la hipotermia no exige un tratamiento especial, excepto que la temperatura sea inferior a 30 °C y, aun en este caso, el recalentamiento debe ser lento y progresivo y no ha de iniciarse hasta que se haya comenzado el tratamiento hormonal.

Esta serie de medidas complejas e individualizadas, que evidentemente requieren el ingreso del paciente en una unidad de cuidados intensivos con experiencia en el tratamiento del coma mixedematoso, permite mejorar algo el pronóstico de la afección, que, en algunas series, se asocia con una cifra de mortalidad tan elevada como el 60%.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Corrales JJ, Alonso N, Cantón A, Galofré JC, Pérez A, Lajo T et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. Endocrinol Nutr 2007; 54: 44-52.

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States Population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-499.

Lucas A, Julián MT, Cantón A, Castell C, Casamitjana R, Martínez-Cáceres EV et al. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. Endocr 2010; 38: 391-396.

Roberts CPG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004; 363: 793-803.

HIPERTIROIDISMO*

El hipertiroidismo es un trastorno funcional del tiroides caracterizado por la secreción y el consiguiente paso a la sangre de cantidades excesivas de hormonas tiroideas. La combinación de una concentración indetectable de TSH y una concentración normal de T_3 y T_4 se conoce como hipertiroidismo subclínico.

La enfermedad de Graves-Basedow es la causa más frecuente de hipertiroidismo ya que un 50%-80% de los casos tiene esta etiología. Le siguen en frecuencia el adenoma tóxico, el bocio multinodular tóxico y los diversos tipos de tiroiditis. En la tabla 18-8 se recogen las causas principales de hipertiroidismo.

ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

Concepto

Se trata de una afección multisistémica, de patogenia autoinmunitaria, caracterizada clínicamente por hiperplasia difusa de la glándula tiroides con hiperfunción (tirotoxicosis), oftalmopatía infiltrativa, y en ocasiones, dermopatía infiltrativa. La enfermedad es de aparición frecuente: la prevalencia del proceso en EE. UU. alcanza al 0,4%-0,5% de la población. En un estudio epidemiológico publicado en 1997 y realizado en la población de Wickham (Inglaterra), la incidencia pasada y presente de la enfermedad era del 2,7% en las mujeres y 10 veces menor en los varones. La incidencia media de hipertiroidismo en esta población seguida durante 20 años ha sido del 0,8‰ en las mujeres y prácticamente indetectable en los varones. La enfermedad de Graves-Basedow está ampliamente difundida por todas las áreas geográficas y puede aparecer a cualquier edad, aunque lo hace sobre todo en la tercera y la cuarta década de la vida. La incidencia en relación con el género varía con la edad, de modo que después de los 45 años la relación es de 3:1 a favor de la mujer, y antes de los 8 años es igualmente frecuente en niñas y niños.

Etiopatogenia

Los pacientes afectados por enfermedad de Graves-Basedow presentan en su suero anticuerpos IgG dirigidos contra el receptor de la TSH (R-TSH). Estos anticuerpos, en cantidades muy pequeñas, son capaces de simular el efecto del ligando natural, la TSH, sobre el receptor de la célula folicular tiroidea. La consecuencia de ello es la hiperfunción, con exceso de producción de hormonas tiroideas y la proliferación de estas células con hiperplasia de la glándula. Ha existido cierta confusión acerca de la forma más adecuada de denominar a estos anticuerpos: TSI *(Thyroid Stimulating Immunoglobulins)* o TBII *(TSH-Receptor Binding Inhibiting Immunoglobulins)*. La denominación actual más utilizada es la de «anticuerpos contra el receptor de la TSH». Los autoanticuerpos de diferentes pacientes no reaccionan igual con el receptor de la TSH e incluso algunos de ellos pueden ser bloqueantes y contribuir a la atrofia de la glándula en el mixedema primario. En todo caso, la técnica de laboratorio que se utiliza habitualmente para determinarlos es de desplazamiento de la TSH y, por tanto, no permite distinguir su efecto funcional.

Los mecanismos que inician y controlan la respuesta autoinmunitaria contra R-TSH y otros autoantígenos tiroideos (tiroglobulina, tiroperoxidasa [TPO]) en la enfermedad de Graves-Basedow (y en las tiroidopatías autoinmunitarias en general) siguen sin conocerse a pesar de haberse investigado ampliamente. Existen datos que sugieren que intervienen en la patogenia tanto las alteraciones a nivel del propio tejido tiroideo (expresión excesiva de moléculas de HLA y de moléculas de adhesión, de citocinas y quimiocinas que inducen la infiltración linfocitaria) como las disfunciones en los mecanismos centrales y periféricos que mantienen la tolerancia.

En cuanto a los agentes etiológicos de la enfermedad, tan sólo se puede dar por cierto su componente genético demostrado por la concordancia parcial entre gemelos monocigotos (30%), por la agregación familiar de casos de tiroidopatía autoinmunitaria, y su asociación (del 5% al 10% de los casos) con otras enfermedades autoinmunitarias de tipo organoespecífico (diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa, miastenia grave, enfermedad de Addison autoinmunitaria). Además, alrededor del 25% de los enfermos aquejados de tiroidopatías autoinmunitarias tiene algún otro autoanticuerpo organoespecífico (anticélula parietal gástrica, antisuprarrenal, anticélulas del islote pancreático) lo que, en general, apunta a una forma subclínica de la enfermedad correspondiente. Una parte de la predisposición genética a la enfermedad de Graves-Basedow se localiza en los genes del sistema HLA, aunque los alelos involucrados varían de una población a otra. Otros genes, como los de las inmunoglobulinas, los del receptor de antígeno de los linfocitos T (TCR), los situados alrededor del gen que codifica la molécula CTLA-4, el *PTPN22* y el gen del propio receptor de la TSH, contribuyen a la predisposición genética a la enfermedad de Graves-Basedow.

La discordancia observada entre gemelos y la falta de un patrón claro de herencia han suscitado la búsqueda de factores ambientales que expliquen la aparición de la enfermedad en los sujetos portadores de los genes de susceptibilidad. Entre estos factores se ha demostrado que influye claramente la exposición a niveles elevados de yodo (ambiental o por administración de fármacos con alto contenido en yodo como la amiodarona), mientras que otros como las infecciones por *Shigella* (que desencadenarían respuesta autoinmunitaria por presentar antígenos similares al receptor de TSH) y las situaciones de gran tensión emocional se postulan como relevantes. Recientemente se ha demostrado que una tercera parte de pacientes con esclerosis múltiple tratada con anticuerpos monoclonales anti-CD52 presenta enfermedad de Graves. La oftalmopatía infiltrativa es un trastorno específico de la enfermedad de Graves-Basedow vinculado al trastorno autoinmunitario pero de patogenia no completamente conocida. En ella hay un incremento del volumen de los músculos extraoculares y del tejido adiposo y conectivo de la órbita, los músculos extraoculares están edematosos por aumento de glucosaminoglicanos en tejido orbitario y se aprecia una marcada infiltración de linfocitos T y macrófagos, en la zona.

Anatomía patológica

El tiroides está aumentado de tamaño e hipervascularizado y su peso suele oscilar entre 30 y 150 g. La glándula presenta un aspecto carnoso, con la superficie relativamente lisa. Desde el punto de vista microscópico destaca la hipertrofia e hiperplasia del epitelio folicular; así, los folículos aumentan de tamaño, las células foliculares son más altas y pueden adoptar una disposición papilar. La luz del folículo aparece más pequeña y con menos coloide y, en su periferia y en

Tabla 18-8 Causas principales de hipertiroidismo

Con captación de radioyodo normal o aumentada
Enfermedades autoinmunitarias
Enfermedad de Graves-Basedow
Hipertiroidismo por tejido tiroideo autónomo
Adenoma tóxico
Bocio multinodular tóxico
Con captación de radioyodo disminuida o ausente
Hipertiroidismo por administración de hormonas tiroideas
Dosis excesivas en el tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo
Tratamiento inhibidor de la TSH (en el carcinoma diferenciado)

TSH: tirotropina, hormona tirotropa o tiroestimulante.

*A. M.ª Lucas Martín, M. Puig Domingo

SECCIÓN II

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

contacto con las células foliculares se observan vacuolas de resorción. Es muy frecuente la existencia de una rica infiltración linfoide.

Cuadro clínico

La tríada que caracteriza el proceso está constituida por *hipertiroidismo*, *bocio difuso* y *oftalmopatía*. A esta tríada diagnóstica cabría añadir un cuarto elemento, de aparición muy poco frecuente, que es la dermopatía infiltrativa. La enfermedad se presenta muy a menudo con una forma clínica incompleta o disociada.

Hipertiroidismo

El incremento de hormonas tiroideas circulantes, con independencia de su causa, puede producir diversos signos y síntomas por alteraciones funcionales de prácticamente todos los aparatos y sistemas del organismo.

Entre las *alteraciones generales* destacan las relacionadas con una excesiva termogénesis, como un aumento de sensibilidad al calor y sudoración excesiva, caliente y generalizada. Deben destacarse también astenia, poliuria, polidipsia y pérdida de peso, con apetito conservado o aumentado. La *piel* está caliente y húmeda y hay excesiva sudoración. Puede aparecer prurito y eritema palmar. Algunos pacientes presentan vitíligo y dermopatía infiltrativa y alteraciones de patogenia autoinmunitaria. El cabello se vuelve fino y en ocasiones frágil, y las uñas, blandas y friables. Puede aparecer también onicólisis y acropaquia.

En el *aparato cardiocirculatorio*, la resistencia vascular periférica está disminuida y el gasto cardíaco aumenta como consecuencia del incremento del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. El aumento de esta última es prácticamente constante. El pulso suele ser saltón y la fibrilación auricular muy frecuente —entre un 10% y un 20%—, en especial en pacientes de edad avanzada. Los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow presentan con mayor frecuencia prolapso de la válvula mitral.

Los enfermos refieren a menudo alteraciones del *ritmo intestinal*. La diarrea intensa es infrecuente, pero son comunes mayor frecuencia y menor consistencia de las deposiciones. En algunas ocasiones pueden detectarse alteraciones de las enzimas hepáticas, principalmente de las fosfatasas alcalinas; en casos graves se observa hepatomegalia e ictericia.

Puede aparecer *anemia normocrómica y normocítica* y también anemia perniciosa; este último caso representa asimismo la asociación de un proceso de patogenia autoinmunitaria. Las alteraciones de la serie blanca no son relevantes. En casos muy graves pueden observarse esplenomegalia y adenopatías.

En el *sistema nervioso y muscular*, el paciente hipertiroideo refiere nerviosismo, agitación, inquietud, taquilalia, hipercinesia y labilidad emocional. A diferencia de los enfermos angustiados, el hipertiroideo es hiperactivo y sólo está limitado por su fatigabilidad, en parte de origen muscular, y agravada por el insomnio que a menudo padece. De forma excepcional, el hipertiroidismo puede producir reacciones psicóticas de tipo maníaco-depresivo, esquizoide o paranoide. La exploración permite objetivar un temblor fino, sobre todo con las manos extendidas, y también en la lengua y en los párpados semicerrados. Los reflejos osteotendinosos son rápidos y vivos. La alteración de la musculatura esquelética es común en el hipertiroidismo. Con frecuencia se limita a un incremento de la fatigabilidad muscular de predominio proximal, pero en ocasiones puede alcanzar notable relevancia clínica para constituir una auténtica miopatía tirotóxica. En las formas graves, el paciente puede estar incluso incapacitado para la marcha. Se ha descrito una asociación mayor que la casual entre la enfermedad de Graves-Basedow y la miastenia grave, en relación con la patogenia autoinmunitaria común a ambos procesos. Una complicación rara es la parálisis periódica que suele cursar con hipopotasemia durante las crisis, predomina en los pacientes varones y se observa casi exclusivamente en individuos de raza oriental.

El hipertiroidismo produce diversas alteraciones funcionales *endocrinas,* pero en su mayoría estas poseen escasa relevancia clínica. Ya se ha citado la aceleración en el metabolismo del cortisol.

En el *área gonadal* pueden producirse también diversas alteraciones. En el varón puede haber una disminución de la potencia sexual que se acompaña en ocasiones, en el inicio del proceso, de un aumento de la libido. En algunos casos se ha observado ginecomastia relacionada con un incremento del nivel de conversión de andrógenos a estrógenos. En la mujer puede aparecer oligomenorrea o amenorrea. La fertilidad está disminuida y, si se produce embarazo, el aborto es más frecuente que en la población normal.

El *metabolismo* de las grasas está acelerado y se detecta incremento de los ácidos grasos libres circulantes e hipocolesterolemia. El metabolismo de las proteínas está aumentado, en especial su degradación, lo que se traduce en un balance negativo de nitrógeno, pérdida de peso, debilidad muscular y tendencia a la hipoalbuminemia. El exceso de hormonas tiroideas actúa directamente sobre el hueso favoreciendo su resorción. Este efecto puede traducirse en la aparición de hipercalcemia e incremento en las fosfatasas alcalinas y puede ocasionar una desmineralización ósea.

Bocio difuso

El bocio es moderado o pequeño, aunque a veces alcanza un tamaño importante. El incremento del tiroides es uniforme y, en la palpación, la superficie es lisa, y la consistencia, blanda o firme. En caso de aumento de la vascularización pueden apreciarse pulsaciones por el tacto y un soplo mediante la auscultación. La aparición de bocio es la regla en la enfermedad y, en algunas series, es constante. Según nuestra experiencia, en el 47% de los casos el bocio es palpable pero no visible, y en el 2,5% no se palpa agrandamiento tiroideo.

Oftalmopatía

La primera clasificación de los cambios oculares en la enfermedad de Graves-Basedow fue realizada en 1969 por un comité de la *American Thyroid Association* (ATA) dirigido por S. C. Werner. En la actualidad, se utiliza una clasificación obtenida de la inicial, tras varias modificaciones y de la que existen dos formas. En la tabla 18-9, se recoge la forma abreviada de la clasificación actual de los cambios oculares que se observan en la enfermedad de Graves-Basedow. Desde el punto de vista tanto clínico como patogénico, en la enfermedad de Graves-Basedow pueden aparecer dos tipos muy distintos de oftalmopatía: la no infiltrativa y la infiltrativa.

Oftalmopatía no infiltrativa

También denominada oftalmopatía palpebrorretráctil, afecta por igual a ambos ojos y presenta una evolución benigna y paralela a la del hipertiroidismo. Consiste en una tendencia a la retracción del párpado superior. Si es intensa, simula un auténtico exoftalmos, que nunca existe en este tipo de oftalmopatía. Cuando es menos intensa, la retracción puede ponerse en evidencia mediante la exploración del signo de Graefe: al dirigir la mirada hacia abajo falla el movimiento acompañante del párpado superior y entre su borde inferior y el superior de la córnea queda visible una zona blanca de esclerótica.

Oftalmopatía infiltrativa

Consiste en un trastorno específico de la enfermedad de Graves-Basedow no vinculado al grado de hipertiroidismo acompañante, sino a complejas alteraciones de patogenia autoinmunitaria típicas del proceso, que cursan con infiltración del tejido retroorbitario y, a veces, con miopatía extraocular. La oftalmopatía clínica es evidente en alrededor

Tabla 18-9 Clasificación abreviada de los cambios oculares en la enfermedad de Graves-Basedow, según la *American Thyroid Association*

GRADO	DEFINICIÓN
0	Ausencia de signos y síntomas físicos
1	Presencia de signos (retracción palpebral, mirada fija y brillante y exoftalmos de hasta 22 mm) y ausencia de síntomas
2	Afección de tejidos blandos (signos y síntomas)
3	Exoftalmos superior a 22 mm
4	Afección de la musculatura extraocular
5	Afección corneal
6	Pérdida de visión (afección del nervio óptico)



Figura 18-7 Enfermedad de Graves-Basedow. Oftalmopatía infiltrativa.

de un 50% de los pacientes, pero la ecografía de alta resolución, la TC o la RM de las órbitas revelan cambios tales como engrosamiento de los músculos extraoculares y aumento de grasa retroorbitaria en casi todos los pacientes. El dato más característico es la aparición de exoftalmos, que se presenta en una tercera parte de los pacientes y que puede acompañarse de congestión vascular (fig. 18-7), quemosis, epífora, aumento de la tensión intraorbitaria y paresia de los músculos oculomotores, que causan estrabismo y diplopía. El proceso puede afectar de modo desigual a ambos ojos y su evolución no es paralela a la de la tirotoxicosis, de modo que puede preceder a su aparición e incluso cursar sin alteraciones evidentes de la función tiroidea *(oftalmopatía de Graves).* Factores que predisponen a padecer una oftalmopatía grave son el sexo masculino, la edad avanzada, el ser fumador y el padecer una diabetes mellitus.

Una forma sencilla de valorar el exoftalmos consiste en utilizar el exoftalmómetro de Hertel; se considera exoftalmos en medidas superiores a 20 mm en la raza caucásica y a 22 mm en la afrocaribeña. Para valorar las alteraciones motoras características de la oftalmopatía infiltrativa se ha utilizado el *signo de Moebius*, que consiste en la insuficiencia de convergencia que se pone en evidencia al acercar un objeto a los ojos del paciente.

Dermopatía infiltrativa

Sólo se presenta entre el 1%-2% de los pacientes y acompaña casi siempre a la oftalmopatía infiltrativa grave. De hecho, se cree que la patogenia de ambas sería muy parecida. La lesión se caracteriza por la acumulación de mucopolisacáridos ácidos entre los haces del colágeno dérmico y tiene el aspecto de una induración violácea de la piel que, casi siempre, se sitúa en la región pretibial (lo que explica su nombre), pero que en ocasiones afecta al dorso de los pies para formar placas que pueden confluir. La localización en el dorso de las manos o en la cara, aunque posible, es excepcional. A veces la dermopatía infiltrativa se asocia con osteoartropatía con acropaquia (acropaquia tiroidea).

Formas clínicas

A continuación se analizan de forma somera los aspectos de las formas clínicas de la enfermedad que revisten mayor interés práctico, atendiendo a tres criterios distintos: a) formas incompletas; b) formas dependientes de la edad del paciente y de la incidencia del proceso durante el embarazo, y c) formas dependientes del predominio de unos síntomas u otros.

Formas incompletas

En algunos casos no aparece la tríada clásica y los síntomas de hipertiroidismo no se acompañan de bocio o de manifestaciones oculares evidentes. Una situación infrecuente consiste en la presencia de hipertiroidismo sin bocio palpable ni componente oftalmopático. Aunque en este caso falten dos de los elementos fundamentales de la tríada, el diagnóstico de enfermedad de Graves no debe rechazarse, si bien han de descartarse otras causas infrecuentes de tirotoxicosis. Una forma incompleta de la enfermedad de Graves es la oftalmopatía típica no acompañada de hipertiroidismo. En ocasiones, esta disociación es sólo inicial y después se desarrolla hiperfunción tiroidea, pero en otras el componente hipertiroideo no se manifiesta. Esta forma se ha denominado oftalmopatía endocrina, forma oftálmica de la enfermedad de Graves u oftalmopatía de Graves. Se trata de una entidad muy infrecuente y que puede ser unilateral, lo que plantea problemas de diagnóstico diferencial con otras lesiones intraorbitarias.

Formas dependientes de la edad del paciente y de la incidencia del proceso durante el embarazo

Una forma clínica infrecuente es la enfermedad de Graves-Basedow del recién nacido originada por la transmisión de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides desde la madre enferma a través del filtro placentario. El recién nacido presenta todos los signos de la enfermedad y, además, las siguientes características: prematuridad, hipotrofia, adelanto de la edad ósea y mayor incidencia de insuficiencia cardíaca. Si se supera el peligro inmediato producido por la prematuridad, la hipotrofia o la insuficiencia cardíaca, el pronóstico de la enfermedad del recién nacido es excelente porque, a diferencia de las restantes formas clínicas, la duración se limita a un par de meses, que es el tiempo de persistencia de las inmunoglobulinas estimulantes transmitidas por vía placentaria. Transcurrido este tiempo, la enfermedad cura sin posibilidad alguna de recidiva posterior.

Por el contrario, la enfermedad de Graves-Basedow que aparece en el niño tiene la misma patogenia que la del adulto y su evolución es similar. Su incidencia es baja y aumenta con la edad. Entre los datos peculiares de la forma infantil hay que señalar la aceleración del crecimiento con adelanto de la edad ósea, aunque la estatura definitiva no se modifica. En cambio, la maduración puberal suele retrasarse.

En el anciano, la enfermedad de Graves suele adoptar una expresividad clínica menos florida que en el niño y en el adulto, lo que en ocasiones produce dificultades diagnósticas. Así, el bocio falta con cierta frecuencia o es de menor tamaño. Los signos oculares suelen ser muy moderados o nulos. Algunos de los signos y síntomas resultan poco evidentes, excepto el adelgazamiento, que es siempre muy importante, y los trastornos cardiocirculatorios, que suelen presentar un papel predominante, fundamentalmente la fibrilación auricular.

La causa más frecuente de hipertiroidismo en el embarazo es la enfermedad de Graves, que suele cursar con bocio, incapacidad para aumentar de peso a pesar de la conservación del apetito y la taquicardia. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con el hipertiroidismo transitorio de la hiperémesis gravídica, secundario a una secreción inapropiada de hCG. En esta situación, las hormonas tiroideas pueden presentar concentraciones elevadas y la TSH estar inhibida, pero no hay bocio y las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides son negativas.

Formas dependientes del predominio de unos u otros síntomas

Con cierta frecuencia las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Graves-Basedow resultan algo atípicas, y se observan cuadros con predominio de algún síntoma o grupo de síntomas. Entre estas formas atípicas cabe citar la predominantemente miopática, la caquectizante o la que cursa con gran afección cardiocirculatoria. La denominada forma apática de Lahey, descrita por este autor en 1931, posee ciertas particularidades clínicas. Afecta sobre todo a mujeres mayores de 40 años, el bocio suele ser pequeño y destacan la apatía y la indiferencia, en contraste con el nerviosismo y la irritabilidad característicos de la enfermedad. En esta forma clínica, las manifestaciones circulatorias son escasas pero, en cambio, son muy evidentes la pérdida de peso y la afección muscular.

Complicaciones

En el curso de la enfermedad pueden surgir algunas complicaciones relacionadas con la agravación de diversas manifestaciones del proceso. Las tres que pueden plantear problemas graves se exponen a continuación.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cardiopatía tirotóxica

El cuadro clínico de la cardiopatía tirotóxica incide con mayor frecuencia en pacientes con alguna cardiopatía subyacente y está constituido por tres síndromes que pueden cursar solos o asociados: trastornos del ritmo, insuficiencia cardíaca e insuficiencia coronaria.

Los trastornos del ritmo son casi constantes en la cardiotireosis. Se observan crisis de taquicardia paroxística supraventricular, extrasístoles o, con mayor frecuencia, fibrilación auricular o fibriloflúter, paroxístico o permanente, sobre todo en enfermos de edad avanzada. La insuficiencia cardíaca también es más frecuente en ancianos o en pacientes con cardiopatía subyacente, pero está bien demostrado que un hipertiroidismo grave puede ocasionar insuficiencia en un corazón previamente sano. La arritmia completa por fibrilación auricular suele ser el trastorno del ritmo que acompaña al fracaso cardíaco; la resistencia a la medicación cardiotónica constituye un hecho característico. La insuficiencia coronaria, a su vez, suele aparecer en pacientes previamente afectados de cardiopatía isquémica.

Exoftalmía maligna

La exoftalmía maligna constituye una temible complicación que puede conducir incluso a la ceguera y que ocurre en el 2%-3% de los pacientes afectados por enfermedad de Graves oftálmica. La denominación de exoftalmía maligna suele reservarse para las formas más avanzadas de oftalmopatía infiltrativa, caracterizadas por un exoftalmos importante, gran dureza del globo, déficit permanente de oclusión palpebral, notable grado de quemosis y alteraciones oculomotoras. La falta de oclusión palpebral puede conducir a la ulceración corneal e incluso a la perforación de la córnea y a la panoftalmía. A veces se produce asimismo un déficit de agudeza visual, por aumento de la presión intraocular o por la compresión del nervio óptico a causa de la infiltración orbitaria.

Crisis tirotóxica

Es una complicación rara de extraordinaria gravedad que se considera propia de la enfermedad de Graves, ya que muy raramente se observa en el bocio nodular tóxico. El inicio de la crisis suele ser agudo, con fiebre alta, gran sudación, taquicardia extrema con fibrilación auricular o sin esta, temblor, agitación psicomotriz, diarrea, deshidratación y, por último, postración progresiva, delirio, coma y muerte. Puede cursar también con graves manifestaciones neuromusculares que adoptan la forma seudomiasténica o la miopática aguda con importante atrofia muscular. Pese a los extraordinarios avances obtenidos en la terapéutica de la crisis, la mortalidad de esta complicación puede llegar a ser del 20% al 50% de los pacientes hospitalizados por este proceso.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Graves-Basedow se basa fundamentalmente en la recogida y valoración adecuadas de los síntomas, así como en la observación cuidadosa de los signos. Para el diagnóstico definitivo de la enfermedad habitualmente es suficiente la determinación de las concentraciones de T_4 libre, que estarán aumentadas, y de la TSH, que estará inhibida. La infrecuente aparición de tirotoxicosis únicamente por T_3 no justifica su determinación sistemática, aunque esta debe solicitarse si la sospecha de tirotoxicosis es elevada y la T_4 libre es normal.

Los exámenes generales de laboratorio pueden demostrar hipocolesterolemia, aumento moderado de la VSG, discretas leucopenia y anemia, así como moderada hipercalcemia.

La determinación de los anticuerpos antitiroideos (antitiroperoxidasa y antitiroglobulina) tiene poco valor práctico para el diagnóstico de la enfermedad, pero posee interés teórico y ofrece información acerca de la alteración de la inmunidad humoral en estos pacientes. La determinación de anticuerpos antirreceptor de la TSH confirma el diagnóstico y resulta especialmente útil en las siguientes situaciones: en el diagnóstico diferencial con otras formas de hipertiroidismo, como criterio de remisión de la enfermedad, en el diagnóstico de la oftalmopatía de Graves, y en el diagnóstico y el control evolutivo del hipertiroidismo neonatal. Habitualmente, no es necesario practicar ecografía ni gammagrafía tiroideas.

Diagnóstico diferencial

Los errores diagnósticos en las formas completas o típicas no suelen ocurrir, ya que el cuadro clínico posee una extraordinaria expresividad. En cambio, en las formas incompletas o en aquellas en que predomina un síntoma o grupo de síntomas, la afección puede no ser reconocida durante mucho tiempo. Así, en las formas con predominio sintomático cardiocirculatorio puede diagnosticarse el trastorno del ritmo o la insuficiencia cardíaca sin pensar en su posible etiología tirotóxica; en las formas digestivas, miopáticas o caquectizantes caben errores semejantes.

Puede plantearse un problema de diagnóstico diferencial especial ante una oftalmopatía unilateral sin signos de hipertiroidismo. En tal caso, la primera sospecha es, con razón, la de la existencia de una tumoración orbitaria y es obligatoria la realización de una exploración cuidadosa de la región. Existen diversas técnicas invasivas y no invasivas que ofrecen información útil en el diagnóstico diferencial entre la oftalmopatía de Graves y otro tipo de afección de la región orbitaria. Tres técnicas no invasivas —la ecografía, la TC y la RM— han demostrado su utilidad en el diagnóstico de la oftalmopatía de Graves, ya que permiten observar el característico agrandamiento de la musculatura extraocular de la afección. En casos de oftalmopatía unilateral sin signos de hiperfunción tiroidea es necesario determinar la TSH en plasma, ya que el hallazgo de una concentración inhibida permitirá orientar hacia el diagnóstico de oftalmopatía de Graves.

El diagnóstico diferencial debe realizarse a veces con las formas nodulares de hipertiroidismo, con el hipertiroidismo inducido por yodo o con la tiroiditis indolora linfocitaria. Una buena anamnesis, una exploración clínica cuidadosa y la realización de una captación tiroidea de ^{131}I permiten llegar al diagnóstico correcto. En ocasiones, se sospecha el diagnóstico de hipertiroidismo en pacientes afectados de neurosis de angustia. En estos casos, habitualmente no hay pérdida de peso ni intolerancia al calor, la sudación es fría y el temblor, más amplio. La determinación de las hormonas tiroideas permite establecer el diagnóstico.

Pronóstico

La enfermedad de Graves-Basedow dejada a su evolución espontánea puede ser un proceso grave con una mortalidad no despreciable, aunque se han descrito remisiones espontáneas de hasta el 30%. En cambio, si se somete a tratamiento adecuado, su pronóstico es favorable. Uno de los principales problemas radica en que, a pesar de la realización del tratamiento médico con tioderivados, el tiempo suficiente y en dosis correctas, en un elevado porcentaje de pacientes el proceso recidiva; esta recidiva es más frecuente durante el primer año tras la supresión de los tioderivados, pero puede ocurrir varios años después.

Hay factores que pueden orientar sobre la aparición de la recidiva del hipertiroidismo tras el tratamiento médico. Entre ellos destacan la existencia de bocio de gran tamaño, la presencia de anticuerpos antirreceptor de la TSH y una concentración subnormal de TSH. En algunas series, el hecho de ser fumador se ha considerado favorecedor de la recidiva.

Cuando el paciente ha sido intervenido o tratado con ^{131}I, la posibilidad de evolución a hipotiroidismo se mantiene durante muchos años, sobre todo en el segundo caso. Cuando aparece un hipotiroidismo poscirugía o posradioyodo, el paciente debe seguir bajo vigilancia médica no inferior a una visita de control al año.

La exoftalmía puede preceder al hipertiroidismo, cursar junto con él o aparecer cuando los síntomas de hipertiroidismo se han resuelto. La intensidad, el curso y el pronóstico de la oftalmopatía infiltrativa se han considerado en cierto modo independientes del cuadro hipertiroideo. No obstante, se ha demostrado que, al aumentar la disfunción tiroidea, la oftalmopatía es más grave y se reconoce la necesidad de un control minucioso de la función tiroidea si existe exoftalmos. También se ha comprobado que la aparición o la exacerbación del exoftalmos son mayores en pacientes tratados con ^{131}I que en los sometidos a cirugía o que han recibido antitiroideos. El tratamiento de los pacientes afectados por exoftalmos con glucocorticoides antes del ^{131}I previene el empeoramiento de la oftalmopatía.

Tratamiento

Para controlar la excesiva secreción de hormonas tiroideas se dispone en la actualidad de tres tipos de medidas: administración de tionamidas, tiroidectomía y administración de radioyodo. La aplicación de cada uno

de estos tratamientos posee ventajas e inconvenientes, por lo que los criterios de elección deben basarse en consideraciones individuales.

Aspectos generales

Tratamiento médico

Su base fundamental consiste en la administración, durante un período de tiempo prolongado, de tionamidas o tioderivados (derivados de la tiourea). Dos de los primeros medicamentos de este grupo, el propiltiouracilo y el metiltiouracilo, derivan del tiouracilo. Con posterioridad, se sintetizaron el metimazol y el carbimazol. La elección del tioderivado tiene poca trascendencia clínica, ya que todos ellos son eficaces y, en general, bien tolerados.

Los tioderivados bloquean la síntesis de las hormonas tiroideas inhibiendo el proceso de organificación, de la yodinación de las tirosinas para formar MIT y DIT, y del acoplamiento de las yodotirosinas para formar T_4 y T_3. La toxicidad de los tioderivados es muy escasa, similar para todos ellos, y aumenta con la dosis. El efecto tóxico más frecuente, que en nuestra experiencia alcanza el 2,4%, consiste en reacciones cutáneas de hipersensibilidad (erupciones maculares o morbiliformes, urticaria, prurito). En raras ocasiones, se ha descrito la aparición de fiebre, trastornos gastrointestinales, conjuntivitis, poliartralgias o hepatitis tóxica. Un efecto secundario grave (0,1%-0,2%) es la agranulocitosis. Esta aparece de forma fulminante como consecuencia de un efecto tóxico-alérgico. Por tanto, es innecesario el control sistemático de la fórmula leucocitaria, ya que no informa del posible peligro de agranulocitosis. La habitual leucopenia con linfocitosis relativa con que cursa la enfermedad de Graves-Basedow no contraindica en modo alguno el tratamiento con tionamidas. Ante la aparición de un efecto tóxico leve puede intentarse continuar el tratamiento médico con otro tioderivado, pero si la toxicidad es grave debe pasarse a una opción terapéutica definitiva (cirugía o radioyodo), ya que se ha señalado la existencia de reacciones cruzadas de hipersensibilidad a los tioderivados en el 50% de los casos.

La pauta de administración de estos preparados más utilizada consiste en iniciar el tratamiento con una dosis elevada (300-600 mg/día para los derivados tiouracílicos y 30-60 mg/día para el metimazol y el carbimazol) que se va disminuyendo hasta alcanzar el eutiroidismo. Las dosis de mantenimiento con metimazol y carbimazol suelen oscilar entre 5 y 15 mg/día y se pueden administrar de forma fraccionada o en una única dosis diaria. Habitualmente es preferible el tratamiento con metimazol o carbimazol frente al propiltiouracilo (excepto en el embarazo), ya que con los primeros revierte más rápidamente el hipertiroidismo. Nuestro grupo mantiene la medicación oral con carbimazol o metimazol durante 12-18 meses en los adultos y 2 años en los niños. En caso de recidiva posterior, optamos por la cirugía o el radioyodo y sólo excepcionalmente realizamos un segundo ciclo de tratamiento médico.

Medidas alternativas, como el reposo relativo en las fases iniciales y la administración de ansiolíticos, pueden resultar útiles en algunos pacientes. Otra medida complementaria consiste en la administración de un bloqueador adrenérgico β, habitualmente propranolol o atenolol, para controlar la hiperactividad simpática de estos pacientes, fundamentalmente la taquicardia. El fármaco suele utilizarse en dosis diaria de 40-120 mg, en tomas cada 6-8 h. Es muy útil en pacientes con un cuadro muy activo con taquicardia importante en el que convenga obtener una pronta remisión, ante la sospecha de crisis tirotóxica, en la que constituye un fármaco fundamental, y en la preparación para la cirugía en casos seleccionados. La administración de propranolol está contraindicada en los pacientes con antecedentes de asma bronquial y cardiopatía no tirotóxica y debe administrarse con cautela en diabéticos tratados con insulina o sulfonilureas, en los que puede desencadenar una hipoglucemia que no se revelará clínicamente por los síntomas mediados por las catecolaminas.

Algunos autores han defendido la utilización simultánea de hormonas tiroideas durante el tratamiento con tioderivados al objeto de prevenir la posible aparición de hipotiroidismo y bocio por estos fármacos y de inducir mayor número de remisiones del hipertiroidismo. Sin embargo, la mayoría de los autores y nuestro grupo no han obtenido mejores resultados con esta pauta y, en la actualidad, seguimos utilizando la terapéutica convencional con administración únicamente de tioderivados.

Procedimientos quirúrgicos

La tiroidectomía es el método más rápido y radical para obtener la curación definitiva del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves-Basedow. La intervención teórica aconsejable es la tiroidectomía subtotal, para dejar un fragmento de glándula con objeto de intentar mantener el eutiroidismo posquirúrgico. Si el fragmento es demasiado pequeño (inferior a 4 g), el riesgo de hipotiroidismo es elevado, y si el tiroides remanente pesa más de 10 g aumentan las recidivas del hipertiroidismo. En general, es preferible intentar evitar la recidiva del hipertiroidismo, que es el que motiva la intervención. El hipotiroidismo permanente aparece sobre todo en los primeros 6 meses del postoperatorio y su incidencia disminuye después de 2 años desde el acto quirúrgico. En lo relativo a los hipoparatiroidismos permanentes o las parálisis recurrenciales, en manos expertas constituyen accidentes muy raros. Los pacientes seleccionados para el tratamiento quirúrgico deben llegar a la intervención en situación de eutiroidismo. Recomendamos el tratamiento quirúrgico, sobre todo, en los bocios de gran tamaño.

En casos de intolerancia a los tioderivados o cuando se precise una intervención urgente por razones médicas o sociales, la preparación quirúrgica puede realizarse mediante la administración de betabloqueantes, glucocorticoides o yoduros.

Radioyodo

En este segundo tipo de terapéutica radical la curación del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves-Basedow se obtiene mediante la administración de yodo radiactivo. La facilidad y la comodidad de la técnica, la falta de efectos secundarios importantes y la buena relación coste/beneficio han hecho de este el método de elección para muchos grupos de trabajo, especialmente norteamericanos.

El posible efecto del ^{131}I sobre la aparición de leucemias y de cáncer tiroideo o la irradiación nociva de las gónadas no ha sido confirmado. En cuanto al tratamiento con ^{131}I en los niños y adolescentes, la mayoría de los endocrinólogos pediátricos no lo contraindica, siempre y cuando los niños tengan una edad superior a los 10 años. Por tanto, ante el fracaso del tratamiento médico en esta población, puede utilizarse el ^{131}I o la cirugía.

El efecto desfavorable del ^{131}I es la aparición de hipotiroidismo, que es acumulativo, por lo que aumenta a lo largo de los años. El 40%-70% de los pacientes desarrolla hipotiroidismo en un plazo máximo de 10 años. Nuestro grupo utiliza dosis fraccionadas bajas-medias de ^{131}I (8-14 mCi), aunque aún no se sabe con certeza si estas dosis disminuirán de forma importante la frecuencia de hipotiroidismo tardío. Otro punto a tener en cuenta en este tratamiento es la aparición de hipotiroidismo transitorio. Hasta un 12% de los pacientes tratados con dosis bajas de ^{131}I puede desarrollar hipotiroidismo transitorio, circunstancia que debe tenerse en cuenta para no dejar en tratamiento «de por vida» a estos pacientes. Según algunos autores, concentraciones de TSH superiores a 45 μU/mL descartarían el hipotiroidismo transitorio y van en favor de que el paciente presente un hipotiroidismo definitivo.

En la tabla 18-10 se resumen los criterios de elección para el tratamiento del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow. A continuación se indica la terapia en situaciones especiales.

Tabla 18-10 Criterios de elección del tipo de tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow

Tratamiento médico
Inicio reciente de la enfermedad
Bocio ausente o de pequeño tamaño
Buenas posibilidades de control regular de la evolución
Tratamiento quirúrgico
Bocio de gran tamaño
Fracaso del tratamiento médico a largo plazo
Indicación social de tratamiento definitivo
Tratamiento radioisotópico
Bocio ausente o de pequeño tamaño
Fracaso del tratamiento médico a largo plazo
Indicación social de tratamiento definitivo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hipertiroidismo subclínico

El tratamiento de este proceso debe ser individualizado y los criterios para aplicarlo no están exentos de controversias. En cualquier caso, se debe establecer el diagnóstico etiológico antes de iniciar el tratamiento. La mayoría de los autores considera la edad avanzada, la presencia de síntomas de tirotoxicosis, la existencia de otros factores de riesgo asociados (cardiovasculares, óseos y neuromusculares), la etiología nodular y la TSH inferior a 0,1 mU/L, criterios para indicar el tratamiento. En el hipertiroidismo subclínico endógeno con TSH inferior a 0,1 mU/L, si la causa es una tiroiditis, la alteración analítica se resolverá espontáneamente y, en general, no va a requerir más que tratamiento sintomático con betabloqueantes.

Si la etiología es una enfermedad de Graves-Basedow o un bocio nodular tóxico, es recomendable iniciar tratamiento. Este incluye fármacos antitiroideos, betabloqueantes, ^{131}I o cirugía. En general, no se deben tratar los pacientes con hipertiroidismo subclínico endógeno con TSH entre 0,1-0,45 mU/L, aun en caso de fibrilación auricular. Sin embargo, sí se recomienda tratar a los pacientes ancianos. Cuando el hipertiroidismo subclínico es exógeno y la TSH inferior a 0,45 mU/L, debe revisarse si realmente es necesario el tratamiento con tiroxina. Si se estuviese corrigiendo un hipotiroidismo previo, se recomienda ajustar la dosis.

Tratamiento durante el embarazo

El radioyodo está absolutamente contraindicado. El tratamiento de elección es el médico, con la dosis menor de tioderivados que sea compatible con el bienestar de la paciente. Estos tienen el inconveniente de que pueden producir hipotiroidismo y bocio en el recién nacido, pues la placenta permite el paso de las tionamidas desde la madre al feto. El propiltiouracilo se había considerado el fármaco de elección, pero en la actualidad se considera igualmente eficaz y seguro el metimazol. Los controles deben realizarse cada 4 semanas y los análisis incluirán la determinación de TSH y de T_4 libre; se aconseja que esta se mantenga en el límite alto de la normalidad. Hay que tener en cuenta que suele observarse, en los últimos meses del embarazo, una mejoría de la enfermedad que permite utilizar dosis menores de tionamidas, con lo cual los efectos secundarios en el recién nacido suelen ser poco relevantes. En situaciones excepcionales que exigen elevadas dosis de tioderivados, o cuando estos no se toleran, puede estar indicada la intervención quirúrgica. En este caso, se practicará una tiroidectomía subtotal preferentemente durante el segundo trimestre del embarazo y con preparación previa mediante propranolol y yoduros.

Oftalmopatía infiltrativa

Debe abordarse de forma independiente del tratamiento del hipertiroidismo. Es absolutamente necesario aconsejar la abstención tabáquica, en todos los casos. En las formas leves, las principales molestias del paciente consisten en lagrimeo, fotofobia e irritación ocular. Para combatirlas y proteger los globos oculares pueden ser útiles las siguientes medidas: utilizar gafas oscuras, instilar gotas de metilcelulosa al 1%, dormir con la cabeza en posición elevada y administrar diuréticos para disminuir el edema local. Cuando los párpados no ocluyen adecuadamente los globos oculares, puede estar indicada la oclusión durante el sueño o bien el cierre temporal de un ojo.

En las formas graves de oftalmopatía infiltrativa, los glucocorticoides siguen constituyendo el pilar del tratamiento. Su uso se fundamenta no sólo en sus efectos antiinflamatorios, sino en su capacidad inmunodepresora cuando se utilizan en dosis altas. La respuesta del exoftalmos suele ser pobre pero, en cambio, es conveniente conseguir mejoría en los tejidos blandos y los músculos extraoculares, así como en la agudeza visual en casos de neuropatía óptica. Los corticoides orales consiguen una mejoría clínica significativa en alrededor de dos tercios de los casos y previenen la aparición o el empeoramiento de la oftalmopatía en pacientes que van a recibir tratamiento con ^{131}I. Puede utilizarse prednisona en dosis iniciales elevadas de hasta 140 mg/día o prednisolona en dosis equivalentes que se irán reduciendo progresivamente.

La administración i.v. de glucocorticoides es más eficaz que la oral y con ella se produce una mejor respuesta terapéutica. Una pauta habitual consiste en administrar pulsos de 1 g de metilprednisolona en 250 mL de suero fisiológico, en 60-90 min, durante 3 días consecutivos, y repetirlos 1 semana después. Se recomienda no sobrepasar la dosis total de 6 g de metilprednisolona, vigilar la función hepática y continuar con el tratamiento por vía oral en dosis decrecientes unas semanas después del tratamiento intravenoso.

Un tratamiento alternativo con el que pueden obtenerse buenos resultados en manos de un radioterapeuta experto es la irradiación de los tejidos retroorbitarios. Con un acelerador lineal de supervoltaje puede alcanzarse la dosis total de 20 Gy, repartidos en cinco sesiones diarias de 2 Gy por semana durante 2 semanas para no lesionar los tejidos adyacentes y reducir el efecto que puede tener la irradiación sobre la aparición de cataratas. La combinación de prednisona oral y radioterapia es más efectiva que cualquiera de estos tratamientos por separado. Incluso es más efectiva la combinación de pulsos intravenosos de metilprednisolona y radioterapia. En formas graves de oftalmopatía infiltrativa se han utilizado fármacos inmunodepresores, como ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, ciclosporina y, más recientemente, octreótido o lanreótido. No obstante, los resultados obtenidos hasta ahora son discrepantes y difíciles de valorar.

Si los procedimientos médicos fracasan, debe recurrirse a la intervención quirúrgica. Una técnica sencilla y útil, cuando la falta de oclusión plantea graves problemas, es la tarsorrafia parcial. No obstante, el papel decisivo de la cirugía en el exoftalmos maligno consiste en la intervención descompresiva. Las técnicas más utilizadas en la actualidad son la transfrontal y la transantral. La práctica de la descompresión ocular puede ser decisiva en algunos casos para salvar la vista del paciente.

Además de las citadas, existen otras técnicas quirúrgicas útiles para el tratamiento de la oftalmopatía infiltrativa. Así, se han descrito diversas técnicas para la corrección de la retracción del párpado superior y varios tipos de intervenciones sobre la musculatura extraocular que se hayan utilizado, con éxito dudoso, en el tratamiento de la diplopía producida por la miopatía extraocular de la enfermedad de Graves. La molesta diplopía puede, también, intentar ser corregida mediante la utilización de prismas.

Dermopatía infiltrativa

Cuando es importante, pueden obtenerse buenos resultados mediante el tratamiento tópico oclusivo con glucocorticoides.

Crisis tirotóxica

La crisis tirotóxica constituye una grave emergencia médica, por fortuna en la actualidad muy rara, que pone en peligro la vida del paciente y que debe ser tratada con prontitud y energía. El tratamiento debe orientarse a combatir la secreción aumentada de hormonas tiroideas, el exceso de respuesta de la periferia, el déficit en los mecanismos fisiológicos de compensación y las causas desencadenantes del proceso.

Secreción aumentada de hormonas tiroideas

Deben administrarse fármacos antitiroideos cada 4-6 h. La mayoría de los autores aconsejan el propiltiouracilo (200-300 mg cada 4-6 h) por su efecto sobre la desyodinación periférica de la tiroxina, aunque puede utilizarse también el metimazol a dosis de 20 mg cada 4-6 h. Estos fármacos se administrarán por sonda nasogástrica e, incluso, por vía rectal si fuera necesario. Debe añadirse yodo (30 gotas diarias de solución de Lugol® p.o. o 1 g de yoduro sódico i.v. cada 8 h para bloquear la liberación de T_4 y de T_3 de la glándula tiroidea). No obstante, no debe iniciarse la yodoterapia por lo menos hasta 1 h después de haber comenzado la administración de tioderivados, con objeto de que el yodo no pueda ser utilizado en la síntesis de nuevas hormonas tiroideas.

Exceso de respuesta de la periferia

Con este fin se puede emplear propranolol a la dosis de 40-80 mg p.o. cada 6 h o, si es preciso, i.v. a la dosis de 2-5 mg/4 h o en perfusión, a dosis de 5-10 mg/h o de 120-240 mg/24 h.

Déficit en los mecanismos fisiológicos de compensación

Este apartado del tratamiento incluye diversas medidas generales, como la aplicación de refrigeración y el aporte adecuado de líquidos, glucosa, electrólitos y complejo vitamínico B. Habitualmente se administra hidrocortisona, a dosis iniciales de 200-300 mg seguidas de una dosis de 100 mg cada 6 h, con objeto de inhibir la conversión periférica de T_4 en T_3, disminuir la fiebre y mantener la presión arterial. Las elevadas dosis de hidrocortisona se recomiendan sobre la base de la hipótesis de que la

reserva suprarrenal puede ser insuficiente para compensar el aclaramiento aumentado del cortisol que presentan los pacientes con tirotoxicosis grave. Si la terapia convencional fracasa, la crisis tirotóxica puede ser tratada mediante plasmaféresis o diálisis peritoneal.

Causas desencadenantes del proceso

Por último, como es obvio, deben tratarse de forma adecuada los factores desencadenantes, si los hay, y muy especialmente las infecciones.

BOCIOS NODULARES TÓXICOS

La primera descripción de este tipo de hipertiroidismo data de 1912, año en que Plummer refirió el bocio adenomatoso tóxico con ausencia de exoftalmos y definió las características diferenciales con el bocio exoftálmico o enfermedad de Basedow. Los conocimientos actuales sobre estos bocios nodulares tóxicos permiten diferenciar, por lo menos, dos tipos distintos: el adenoma tóxico o bocio uninodular tóxico y el bocio multinodular o multiheteronodular tóxico. Debe señalarse, sin embargo, que algunos autores siguen englobando estas formas de hipertiroidismo en una sola descripción como bocio nodular o multinodular tóxico, o enfermedad de Plummer y que, en muchas ocasiones, lo que era considerado como un bocio uninodular, en su evolución o simplemente al explorarse mediante técnicas de imagen con sensibilidad elevada, acaba siendo un bocio multinodular.

Adenoma tóxico

Concepto

Se define como adenoma tóxico la presencia de un nódulo tiroideo único, gammagráficamente captante, con características de autonomía funcional, que origina una inhibición del resto del tejido tiroideo. El nódulo autónomo puede producir una secreción excesiva de hormonas tiroideas y ocasionar hipertiroidismo. Estas características que definen el proceso están presentes en las fases avanzadas de su evolución. En cambio, en las fases iniciales del proceso, el nódulo tiroideo captante tiene autonomía para inhibir la TSH, pero no existe hipertiroidismo. En este estadio de la enfermedad, al nódulo se le denomina pretóxico.

El adenoma tóxico es una afección relativamente frecuente en las áreas en que se observa el bocio simple. Por eso es una entidad mucho mejor conocida en Europa que en EE. UU. En una amplia estadística recogida en Francia, el adenoma tóxico representaba el 13% del total de los hipertiroidismos registrados. El predominio de esta afección en las mujeres es muy notable y aunque puede aparecer a cualquier edad, la mayoría de los casos se inician entre los 30 y los 40 años.

Etiología

La etiología se ha detallado en el capítulo que hace referencia a la etiología del bocio simple. El adenoma tóxico es más frecuente en las zonas con déficit relativo de yodo. Hay que considerar que el exceso de yodo —por ejemplo, al realizar campañas de yodación en áreas deficitarias de yodo— contribuye a la toxificación del nódulo.

Anatomía patológica

Desde el punto de vista macroscópico, el adenoma tóxico es una lesión nodular limitada por una cápsula fina y bien individualizada, de tamaño variable, casi siempre superior a 2 o 3 cm. Al corte se aprecia un parénquima bastante homogéneo, de color marrón rojizo o blanquecino y algunas veces con aspecto quístico o hemorrágico. Con cierta frecuencia el adenoma tóxico no es la única lesión. Junto a él, e incluso en el otro lóbulo, pueden existir otros nódulos más pequeños.

El estudio microscópico permite distinguir un aspecto bastante heterogéneo de los folículos tiroideos. Pueden existir zonas con folículos dilatados, incluso quísticos, repletos de coloide y sin vesículas de resorción, con células cúbicas o planas de núcleo pequeño, aunque suelen predominar las zonas de aspecto hiperfuncionante con folículos de mediano o pequeño tamaño con células cilíndricas de núcleo más voluminoso y coloide menos abundante, y con vesículas de resorción.

Cuadro clínico

La exploración clínica suele revelar la existencia de un nódulo tiroideo de pequeño o mediano tamaño, indoloro y de consistencia firme. El nódulo crece lentamente y el hipertiroidismo clínico suele aparecer cuando el nódulo alcanza los 2,5-3 cm. Debe destacarse que, a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Graves-Basedow, nunca se observa oftalmopatía infiltrativa o dermopatía infiltrativa. Con frecuencia, en el hipertiroidismo del adenoma tóxico predominan los síntomas cardiocirculatorios, fundamentalmente la taquicardia y la fibrilación auricular. Posiblemente, ello puede explicarse por la edad, algo más avanzada, de estos pacientes que hace más probable la presencia de una cardiopatía subyacente y, sobre todo, por la existencia de un hipertiroidismo subclínico durante un período muy prolongado.

El adenoma tóxico se presenta inicialmente como un pequeño nódulo palpable o no, pero, en cualquier caso, si se realiza una gammagrafía tiroidea se detectará un aumento de captación del radiofármaco en el mismo. Inicialmente esta zona «caliente» no inhibe el resto de la glándula, pero en su evolución natural llega a inhibir, primero parcial y después totalmente, el resto del parénquima tiroideo.

Diagnóstico

El diagnóstico se orienta, tras la palpación del nódulo, al descubrir unas características de hipercaptación en la gammagrafía tiroidea. Inicialmente, las concentraciones de T_3 y de T_4 son normales y la de TSH está en el límite bajo de la normalidad. En su evolución, la TSH se encontrará inhibida y, finalmente, pueden aumentar las concentraciones de T_3 y de T_4. En algún caso sólo se presenta hipertiroidismo por T_3.

Pronóstico

El pronóstico de la afección, incluso en sus estadios avanzados, es favorable si se efectúa un tratamiento correcto. La existencia de una neoplasia en el seno de un nódulo «caliente» es una eventualidad muy improbable. Tras la exéresis del adenoma, el resto del parénquima recupera su función en un plazo relativamente breve, de modo que apenas suele aparecer hipotiroidismo. Sólo en casos excepcionales la recuperación puede retrasarse hasta 1 año o más, y durante este tiempo el paciente puede presentar signos y síntomas de hipotiroidismo (transitorio) que deben tratarse.

Tratamiento

Los fármacos antitiroideos nunca deben ser el tratamiento de elección, excepto si se utilizan como preparación para la cirugía o el radioyodo. En los casos de nódulo pequeño sin hipertiroidismo clínico se puede adoptar una actitud expectante. En pacientes jóvenes portadores de nódulos grandes y con sintomatología clínica, la cirugía parece ser el tratamiento más razonable y debe ir precedida de tratamiento con tioderivados y propranolol si se precisa. Sólo se practicará una hemitiroidectomía del lado afectado, siempre y cuando la exploración quirúrgica demuestre la indemnidad macroscópica del lóbulo contralateral. En el tratamiento de este proceso, el ^{131}I es tan efectivo como la cirugía. Está indicado en pacientes con nódulos de menor tamaño. Como los nódulos son relativamente radiorresistentes, generalmente se requieren dosis mayores de ^{131}I que en la enfermedad de Graves, aunque en algunas series un 90% de los pacientes se curan con dosis de 10 mCi.

Para nódulos de entre 3-5 cm de diámetro se requieren dosis de 25-30 mCi y para los de diámetro superior a 6 cm se pueden requerir hasta 135 mCi. El hipotiroidismo post-^{131}I oscila entre el 0% y el 44% según las series. Algunos grupos utilizan como tratamiento alternativo la administración de 1-9 mL de etanol dentro del nódulo, con lo que obtienen remisión del hipertiroidismo. Con este método terapéutico se produce una gran disminución del tamaño del nódulo, de modo que, en el 80%-90% de los casos, este se hace impalpable. Las complicaciones de esta técnica son la disfunción transitoria de las cuerdas vocales y el dolor local. Algunos autores sugieren que este puede ser el tratamiento de elección en pacientes con contraindicación para la cirugía o el ^{131}I.

Bocio multinodular tóxico

Concepto

Se denomina bocio multinodular tóxico al hipertiroidismo que puede aparecer en la fase nodular del bocio simple cuando uno o más nódulos se hacen «calientes», es decir, hiperfuncionantes (autónomos). El bocio multinodular tóxico representa, según datos obtenidos en Francia, el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

6% de los hipertiroidismos. Más del 50% de los casos aparece en enfermos portadores de un bocio endémico y que, por tanto, viven o provienen de una zona de endemia bociosa. La enfermedad, como es lógico dada la distribución sexual del bocio simple, predomina en las mujeres, con el 90%-95% de los casos y aparece sobre todo a partir de los 50 años. Este predominio en edades más avanzadas está relacionado con el hecho de que la nodularidad representa la última fase en la evolución natural del bocio simple.

Etiopatogenia

Se ha detallado en el capítulo que hace referencia a la etiología del bocio simple. Al igual que en el adenoma tóxico, hay que considerar que la introducción de yodo, en áreas con deficiencias del mismo, puede conducir a hipertiroidismo.

Anatomía patológica

El estudio histopatológico pone en evidencia las diferentes fases evolutivas y de actividad funcional de los distintos nódulos tiroideos. Los nódulos activos o «calientes» muestran las características histológicas de hiperfuncionalidad ya descritas. En cuanto a los nódulos «fríos» o no funcionantes pueden corresponder a dos tipos histológicos: «en reposo» o parcialmente involucionados y en involución completa e irreversible. Las características histopatológicas de los primeros corresponden a la fase 2 o coloide de la historia del bocio simple: los folículos están repletos de coloide y las células foliculares, que están aplanadas, poseen un núcleo normal y escaso citoplasma. Estos nódulos «en reposo» son los que pueden reactivarse, para transformarse en «calientes» si se produce una nueva fase de estimulación por TSH endógena. En cuanto a los segundos, nódulos en involución definitiva, corresponden a zonas quísticas, fibrosas, hemorrágicas, incluso con depósitos cálcicos. En ellas pueden observarse algunos restos de folículos tiroideos difícilmente identificables. Además, es posible observar infiltrados linfoides focales, en mayor o menor grado, en un número importante de pacientes.

Cuadro clínico

Está centrado en las características del hipertiroidismo. No obstante, rara vez se produce la tirotoxicosis florida descrita en la enfermedad de Graves-Basedow. La pérdida de peso suele ser moderada y con cierta frecuencia no se observan diarrea, hipersensibilidad al calor y sudoración caliente. En cambio, a menudo se comprueba aumento del nerviosismo, tendencia al insomnio y temblor moderado. Un signo clínico constante es la taquicardia, que se acompaña con frecuencia de arritmia por fibrilación auricular y de otras manifestaciones de cardiopatía tirotóxica.

Una de las formas clínicas poco llamativas que puede adoptar el hipertiroidismo en estos pacientes es la forma apática de Lahey, ya descrita en la enfermedad de Graves-Basedow. El bocio suele ser importante y, en más de la mitad de las observaciones, el peso de la glándula supera los 150 g. La palpación revela una hiperplasia del tiroides con nódulos de diverso tamaño de consistencia firme o dura. No se aprecia soplo parenquimatoso. La ausencia de oftalmopatía infiltrativa y de mixedema pretibial es un hecho constante.

Diagnóstico

Si la clínica de hipertiroidismo es importante, su diagnóstico no ofrece dificultad alguna, una vez comprobada por palpación y en algunos casos, por simple inspección, la existencia de un bocio multinodular (fig. 18-8). En cambio, si los síntomas y signos de tirotoxicosis son poco aparentes, el diagnóstico puede pasar inadvertido. En ocasiones, las determinaciones hormonales no deben limitarse a las de T_4 libre y TSH, sino que han de incluir la de T_3, ya que en esta entidad no son raras las formas de T_3-tirotoxicosis.

El estudio gammagráfico pone en evidencia una notable heterogeneidad en la captación del isótopo. Existen nódulos «calientes», y casi siempre otros «fríos», mientras que el resto del parénquima está total o parcialmente inhibido (fig. 18-9).

En raras ocasiones, la enfermedad de Graves-Basedow puede asentarse sobre un bocio preexistente y originar dificultades de diagnóstico diferencial con el bocio multinodular tóxico. En caso de duda, casi siempre por la existencia de algún signo de oftalmopatía infiltrativa, puede ser útil la determinación de los anticuerpos antitiroideos, ya que en el bocio multinodular tóxico son negativos o positivos a títulos bajos y en la enfermedad de Basedow son frecuentes las positividades a títulos elevados. No obstante, la prueba de mayor utilidad es la determinación de anticuerpos antirreceptor de la TSH, ya que su positividad resulta decisiva para el diagnóstico de la enfermedad de Graves-Basedow.

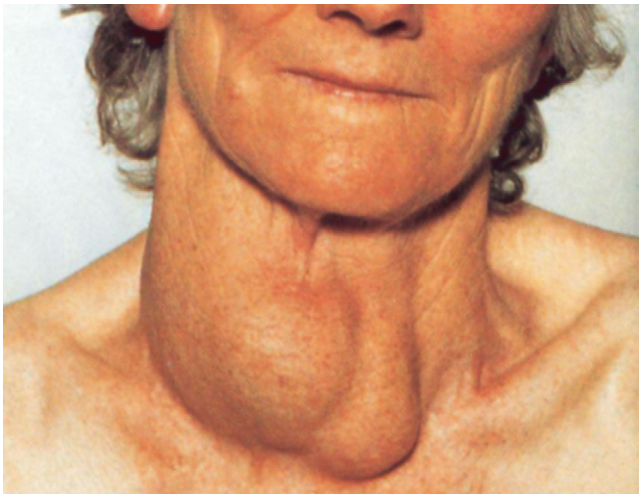


Figura 18-8 Bocio multinodular.

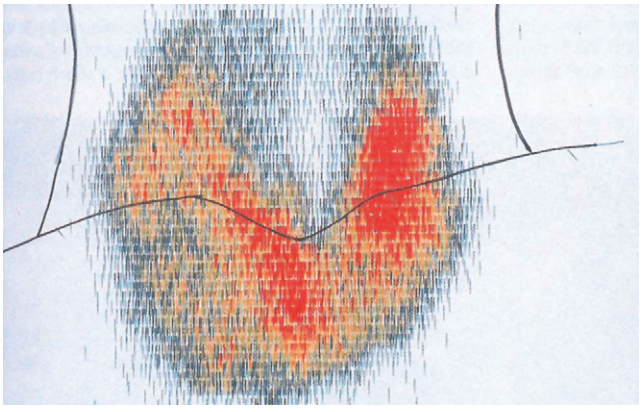


Figura 18-9 Gammagrafía tiroidea. Bocio multinodular.

Pronóstico

Aunque teóricamente cabe la remisión del hipertiroidismo de un bocio multinodular tóxico, por necrosis o hemorragia de los nódulos activos, esta posibilidad es mínima.

El pronóstico de la afección, de modo parecido a lo que ocurre con el adenoma tóxico, es favorable si el diagnóstico se establece precozmente y se realiza el tratamiento oportuno. En caso contrario queda ensombrecido notablemente por la cardiopatía tirotóxica pues, dada la edad promedio en que aparece el bocio multinodular tóxico, esta complicación puede adquirir considerable gravedad.

Tratamiento

Para nuestro grupo, el tratamiento de elección es la tiroidectomía subtotal bilateral, en todos los casos. Al igual que en el adenoma tóxico, el paciente debe llegar eutiroideo al acto quirúrgico. En la actualidad, el tratamiento con ^{131}I va adquiriendo cada vez más adeptos y se recomienda sobre todo en personas de edad avanzada o en las que presentan contraindicaciones para la cirugía. Las dosis requeridas habitualmente oscilan entre 80-100 mCi, pero pueden alcanzar 300 mCi, siendo superiores a las utilizadas para la enfermedad de Graves. Aunque con este tratamiento la tirotoxicosis se cura, el tamaño del bocio puede sufrir pocos cambios ya que estos bocios,

Tabla 18-11 Tipos infrecuentes de hipertiroidismo

Secreción excesiva de TSH
Con tumor hipofisario
Sin tumor hipofisario
Tirotoxicosis inducida por yodo *(jod-Basedow)*
Profilaxis del bocio
Amiodarona
Carcinoma folicular de tiroides
Tiroiditis
Subaguda de De Quervain
Indolora linfocitaria
De Hashimoto
Mola hidatiforme y coriocarcinoma
Estruma ovárico
Síndrome de McCune-Albright
Tirotoxicosis facticia

aparte de los nódulos funcionantes, contienen a menudo nódulos fibrosos y calcificados que no se reducen de tamaño porque no captan el radioyodo.

TIPOS INFRECUENTES DE HIPERTIROIDISMO

Casi todos los hipertiroidismos observados en la clínica son producidos por la enfermedad de Graves-Basedow o por uno de los dos tipos de bocio nodular tóxico descritos. Sólo algunos casos de hipertiroidismo resultan de causas distintas, que se resumen en la tabla 18-11. El hipertiroidismo por secreción excesiva de TSH se describe en el capítulo 15, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis.

La tirotoxicosis inducida por el yodo o *jod-Basedow* es muy conocida desde que empezó a emplearse la profilaxis yódica del bocio endémico. Los mecanismos responsables del desarrollo de la tirotoxicosis del *jod*-Basedow no son bien conocidos, pero se sabe que el fenómeno se produce sobre todo en caso de aporte excesivo de yodo a un paciente afectado de bocio multinodular, de modo que los nódulos autónomos desconectados de la regulación hipofisaria responden a esta cantidad excesiva de yodo con aumento de secreción de hormonas tiroideas. En los pacientes con bocios uninodulares o multinodulares la administración de yodo está, pues, contraindicada. Cuando se produce el hipertiroidismo en algunos de ellos debe interrogarse acerca de la posible ingesta de yodo como factor etiológico.

Otro posible cofactor del *jod*-Basedow, aunque menos frecuente, es que el paciente ya estuviera afectado por una forma clínicamente inaparente de enfermedad de Graves-Basedow con presencia de anticuerpos anti-R-TSH en suero. Cuando ninguno de estos dos cofactores está presente, hay que aceptar que debe existir alguna predisposición basada en una alteración del mecanismo de autorregulación tiroidea por el yodo, en los enfermos que padecen *jod*-Basedow. En estos pacientes, el incremento de la disponibilidad del yodo no inhibiría la síntesis hormonal, sino que activaría la producción intratiroidea de hormonas. Como este proceso es más frecuente en áreas de bocio endémico, es posible que una deficiencia previa en yodo produzca en algunos individuos un defecto en la autorregulación del metabolismo del yodo. Un dato de exploración que puede resultar decisivo para orientar el diagnóstico es la presencia de hipertiroidismo con una captación baja de ^{131}I por el tiroides.

Habitualmente la tirotoxicosis inducida por el yodo es débil o moderada, y remite en forma espontánea tras la supresión del aporte yodado, por lo que sólo requiere un breve período de tratamiento, preferiblemente con propranolol. No obstante, si el paciente, como es habitual, es portador de un bocio multinodular con nódulos autónomos, debe aconsejarse el tratamiento quirúrgico.

Una forma peculiar del *jod*-Basedow es el *hipertiroidismo por amiodarona.* Este fármaco, ampliamente empleado en la terapia de las arritmias, posee un elevado contenido en yodo (37% de su peso) y una gran capacidad de acumulación en el tiroides, ya que su semivida y la de su principal metabolito, la desetilamiodarona, son extraordinariamente prolongadas (40-100 días). La amiodarona causa alteraciones tiroideas (hipo- o hipertiroidismo) en el 15%-20% de los pacientes que la reciben. La tirotoxicosis inducida por amiodarona se produce por dos mecanismos. En muchos casos, la liberación del yodo durante el metabolismo del fármaco es responsable de esta. Los factores predisponentes son la existencia previa de un bocio multinodular y la edad avanzada del paciente.

La autoinmunidad tiroidea también se ha incriminado como factor predisponente y algunos pacientes presentan anticuerpos antitiroideos positivos. La amiodarona puede también inducir una tiroiditis destructiva que da lugar a tirotoxicosis. Las características de la tirotoxicosis inducida por el yodo (tipo 1) son distintas de la tirotoxicosis destructiva (tipo 2). En la tirotoxicosis tipo 1 existe una anomalía tiroidea de base, la captación de ^{131}I es baja, rara vez normal o elevada, las concentraciones de IL-6 en suero están moderadamente elevadas, no hay una citología característica, el mecanismo patogénico es debido a la síntesis excesiva de hormonas tiroideas, la respuesta a las tionamidas es pobre y buena al perclorato, es dudosa la respuesta a los glucocorticoides y es poco probable la evolución a hipotiroidismo. En la de tipo 2 no hay anomalía tiroidea de base, la captación de ^{131}I es baja, las concentraciones de IL-6 en suero pueden estar muy elevadas, en la citología hay histiocitos y abundante coloide, el mecanismo patogénico es por tiroiditis destructiva, no hay respuesta a las tionamidas ni al perclorato, pero sí a los glucocorticoides, y es posible la evolución a hipotiroidismo debido a la fibrosis que se produce en la glándula. En vista de la elevada incidencia de disfunción tiroidea producida por amiodarona, esta debe administrarse con precaución en pacientes con bocio o historia de enfermedad tiroidea. Durante el tratamiento sería deseable determinar la TSH para detectar alteraciones de la función tiroidea.

La aparición de hipertiroidismo, con relevancia clínica, en las *tiroiditis* y en el *carcinoma folicular* es infrecuente. La *mola hidatiforme* y el *coriocarcinoma* son entidades capaces de producir hipertiroidismo a través de la estimulación tiroidea producida por sustancias secretadas en el tejido trofoblástico. Existen datos que indican que alrededor del 50% de los pacientes que sufren una mola hidatiforme presentan una hiperfunción tiroidea. En la placenta humana se han descrito dos sustancias que producen hipertiroidismo. La primera es la denominada hormona tirotropa placentaria y la segunda es otra hormona tirotropa de mayor tamaño que la anterior y de duración de acción más prolongada que parece idéntica a la gonadotropina coriónica humana (HCG). El hipertiroidismo por estas sustancias es similar al de otras etiologías, pero a menudo cursa sin bocio. Tampoco se presentan las manifestaciones oftálmicas y dérmicas de la enfermedad de Graves-Basedow. En ocasiones, y por razones no aclaradas, las pacientes permanecen clínicamente eutiroideas a pesar de que se observan cifras elevadas de hormonas tiroideas circulantes.

Esta causa infrecuente del hipertiroidismo puede vislumbrarse si surgen síntomas de tirotoxicosis en una paciente que se cree embarazada o, sobre todo, si ya se conoce la existencia de un tumor trofoblástico. La determinación de la concentración de gonadotropina coriónica constituye un método fácil y útil de detección ante esta sospecha diagnóstica. Este tipo de hipertiroidismo se resuelve rápidamente tras la evacuación de la mola y, en el caso del coriocarcinoma, con quimioterapia. Previamente a la supresión de la actividad trofoblástica, el hipertiroidismo puede ser tratado con éxito con los métodos médicos habituales.

El hipertiroidismo producido por un *estruma ovárico* (teratoma ovárico que contiene tejido tiroideo) es excepcional. Algunos de los casos descritos corresponden a una época en la que no se disponía de métodos fidedignos de exploración, por lo que resultan difíciles de valorar en la actualidad. La sospecha clínica de esta variedad insólita de hipertiroidismo puede surgir cuando se comprueban síntomas de tirotoxicosis junto a una masa abdominal palpable o presencia de ascitis. La gammagrafía pélvica con ^{131}I está indicada ante esta sospecha diagnóstica, aunque hay que tener en cuenta que se han publicado casos de falsos resultados positivos.

Otra forma muy rara de hipertiroidismo es la que se ha descrito asociada con el *síndrome de McCune-Albright.* El proceso se caracteriza por la presencia de displasia fibrosa poliostótica, pigmentación cutánea, precocidad sexual y otros trastornos endocrinos, entre los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que destaca el hipertiroidismo. La causa del síndrome no es conocida, y tampoco la de la tirotoxicosis que acompaña al proceso. El cuadro hipertiroideo es de intensidad moderada. La exploración demuestra incremento de las hormonas tiroideas, disminución de la TSH, ausencia de anticuerpos antirreceptor de la TSH y presencia de nódulos tiroideos autónomos. El tratamiento más aconsejable del componente hipertiroideo del síndrome es la tiroidectomía subtotal.

La *tirotoxicosis facticia* es un cuadro clínico de hipertiroidismo producido por la administración de hormonas tiroideas. Es un hecho infrecuente, pero que debe tenerse en cuenta, ya que en ocasiones puede plantear problemas diagnósticos. La ingesta no justificada de preparados tiroideos o de una dosis excesiva, en caso de tratamiento sustitutivo, puede deberse a una prescripción médica inadecuada. Así puede ocurrir en un diagnóstico erróneo o una dosificación errónea en el caso de hipotiroidismo, en una dosis excesiva en el intento de inhibir la TSH en el caso de carcinomas diferenciados de tiroides o en el intento de conseguir reducciones ponderales, mediante un método no indicado, en enfermos obesos con normofunción tiroidea. En tales casos, el origen de la tirotoxicosis se establece fácilmente. En cambio, cuando el paciente afectado por un trastorno psiquiátrico ingiere de forma subrepticia e intencionada el preparado tiroideo, el diagnóstico puede plantear dificultades. En estos casos el cuadro clínico es similar al de la hiperfunción tiroidea, y la determinación de las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes ofrece resultados distintos según sea el tipo de preparado tiroideo utilizado. Así, las cifras de T_4 serán elevadas si el paciente ingiere tiroxina o tiroides desecado, y estarán disminuidas cuando ingiera T_3. La realización de una captación tiroidea con ^{131}I será en este caso muy útil, ya que ofrecerá unos valores muy bajos.

Este patrón de cuadro hipertiroideo, hormonas circulantes elevadas y captación baja no es, sin embargo, específico de esta situación, ya que también puede darse en el *jod*-Basedow, en el hipertiroidismo producido por tejido tiroideo ectópico en un ovario tumoral, en la tiroiditis subaguda de De Quervain y en la indolora linfocitaria, pero habitualmente el diagnóstico diferencial de estos procesos puede realizarse con facilidad. No obstante, cuando surgen dificultades para diferenciar la tirotoxicosis facticia de estas situaciones debe solicitarse una determinación de tiroglobulina sérica. Esta ofrecerá valores muy disminuidos cuando se trate de una tirotoxicosis facticia por ingestión de hormonas tiroideas, y elevados cuando el paciente sufra hipertiroidismo producido por alguna de las otras causas citadas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologist. Thyroid 2011; 21 Endocr Pract 2011; 17: 456-520.

Boelaert K. Treatment of Grave's disease with antithyroid drugs: current perspectives. Thyroid 2010; 20: 943-946.

Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2529-2535.

Colobrán R, Armengol MP, Faner R, Gärtner M, Tykocinski L-O, Lucas A et al. Association of SNP with intrathymic transcription of TSHR and Graves' disease: a role for defective thymic tolerance. Hum Mol Genet 2011; 20: 3415-3423.

Ross D. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Engl J Med 2011; 364: 542-550.

TIROIDITIS*

Se denomina tiroiditis a un grupo heterogéneo de enfermedades tiroideas de etiología y clínica diferentes que tienen en común la existencia de infiltración de la glándula por células inflamatorias. Seguidamente se describen según el orden expuesto en la tabla 18-12.

*A. M.ª Lucas Martín, M. Puig Domingo

Tabla 18-12 Clasificación de las tiroiditis

Tiroiditis agudas
Tiroiditis aguda supurada
Tiroiditis subagudas
Tiroiditis subaguda, granulomatosa o de De Quervain
Tiroiditis subaguda linfocítica, silente o indolora
Tiroiditis crónicas
Tiroiditis crónicas autoinmunitarias
Tiroiditis atrófica
Tiroiditis linfocitaria focal
Tiroiditis de Hashimoto
Tiroiditis crónicas no autoinmunitarias
Tiroiditis de Riedel
Tiroiditis crónicas supuradas
Tiroiditis crónicas no supuradas
Otras tiroiditis
Por irradiación
Por traumatismos
Por fármacos
Interferón-α
Interleucina-2
Amiodarona
Litio
Sunitinib y otros inhibidores de las tirosín-cinasas

TIROIDITIS AGUDAS

Tiroiditis aguda supurada

Se denomina también tiroiditis infecciosa y es una entidad muy rara que se caracteriza por la colonización del tiroides por diversos gérmenes (bacterias, hongos u otros). Suele propagarse desde infecciones localizadas en el cuello, aunque también es posible que los gérmenes alcancen la glándula por diseminación hematógena o linfática. Son factores predisponentes para el desarrollo de esta tiroiditis la existencia de enfermedad tiroidea previa, de inmunodepresión y de fístulas entre el tiroides y la vía aérea. El proceso suele iniciarse de modo súbito y cursar con fiebre y dolor y signos inflamatorios locales. La palpación es muy molesta, la VSG está acelerada, hay leucocitosis, la función tiroidea es normal y, en los casos de absceso, la gammagrafía muestra una zona hipocaptante y la ecografía, una imagen líquida o mixta. El material aspirado contiene numerosos leucocitos polimorfonucleares. El agente causal puede identificarse mediante hemocultivo y/o cultivo del material obtenido por aspiración. El tratamiento es la antibioticoterapia y el drenaje quirúrgico, si es necesario, y la evolución suele ser rápida hacia la curación sin secuelas.

TIROIDITIS SUBAGUDAS

Tiroiditis subaguda, granulomatosa o de De Quervain

Concepto

Esta enfermedad tiene numerosos sinónimos (tiroiditis aguda simple, de células gigantes, seudotuberculosa) y puede aparecer a cualquier edad, aunque es rara en niños y más frecuente entre la segunda y la quinta década de la vida, con una relación mujer/varón de 3-6:1.

Etiología

La etiología de la tiroiditis subaguda es desconocida, aunque existen muchos datos a favor de su origen vírico. Más del 70% de los pacientes presenta el HLA-B35, hecho que demuestra la existencia de una predisposición genéticamente determinada a padecer la enfermedad.

Anatomía patológica

Existe aumento de tamaño y consistencia de la glándula y pueden observarse folículos infiltrados por células mononucleares, con roturas en el epitelio, fragmentación de la membrana basal y pérdida de coloide. Cuando la lesión está plenamente desarrollada se forman granulomas con un núcleo central de coloide rodeado por

células gigantes multinucleadas. En los raros casos de evolución a hipotiroidismo permanente existe destrucción del parénquima y sustitución por tejido fibroso.

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes presenta un período prodrómico «seudovírico», con afección de las vías respiratorias superiores, fiebre, astenia y malestar general, que se sigue de dolor cervical anterior irradiado a los oídos. En el 50% de los casos existen síntomas y signos de hipertiroidismo. Esta fase se acompaña de bocio doloroso a la palpación y suele durar unas pocas semanas. Después se desarrolla una segunda fase de eutiroidismo, también transitoria, en la que desaparecen el dolor y la fiebre, y luego una tercera, de hipotiroidismo, que puede durar de semanas a meses. Más del 90% de los pacientes recupera después el eutiroidismo.

Diagnóstico

Durante las primeras fases de la enfermedad, la VSG está aumentada (hasta 80-100 mm en la primera hora), puede existir leucocitosis y las concentraciones de T_4 libre y tiroglobulina aumentan y las de TSH disminuyen. La gammagrafía muestra un tiroides hipocaptante o no captante. Posteriormente, en el 25% de los casos existe un período de hipotiroidismo transitorio con captación aumentada, antes de conseguirse el restablecimiento total de la función y de la captación tiroideas. Los anticuerpos antitiroideos pueden ser positivos a títulos bajos. El estudio citológico del material aspirado puede ayudar al diagnóstico, aunque su práctica no es imprescindible. En él se observan células gigantes multinucleadas «de cuerpo extraño», células epitelioides, linfocitos y células plasmáticas y foliculares con cambios degenerativos.

Diagnóstico diferencial

Puede plantearse con procesos infecciosos faríngeos o de las vías respiratorias altas y con las tiroidopatías que cursan con hipertiroidismo e hipocaptación o con hipotiroidismo, pero en general no suele plantear problemas.

Pronóstico

El 90% de los pacientes cura completamente en unos meses y, en el 2% de los casos, tras presentar varios episodios de la enfermedad. El resto puede desarrollar hipotiroidismo definitivo.

Tratamiento

Es sintomático. En los casos leves, la administración por vía oral de ácido acetilsalicílico, en dosis de 1,5-2 g/día, u otros antiinflamatorios no esteroideos, suele ser suficiente. Cuando el cuadro es más intenso es necesario administrar prednisona, en dosis de 40-60 mg/día, en pauta decreciente y durante 4-8 semanas. Algunos pacientes pueden precisar betabloqueantes (tipo propranolol) en la fase de hipertiroidismo y, si existen manifestaciones evidentes de hipofunción, levotiroxina, por lo general de forma transitoria. Los fármacos antitiroideos no están indicados.

Tiroiditis subaguda linfocítica, silente o indolora

Concepto

Se denomina también tiroiditis no dolorosa, tiroiditis subaguda atípica, tiroiditis indolora linfocítica y tiroiditis linfocítica con hipertiroidismo de resolución espontánea. Para algunos autores esta sería la tiroiditis más frecuente y daría lugar al 3%-23% de la totalidad de los hipertiroidismos. La mayoría de los casos se han descrito en EE. UU., Japón y Suecia. Aunque pueden existir otras razones que expliquen las diferencias geográficas en su prevalencia, entre las que cabe citar la definición imprecisa que tuvo la enfermedad tras su descripción inicial y el hecho de que en muchos casos puede pasar inadvertida, la tiroiditis silente parece ser menos frecuente en España de lo que cabría deducir de los estudios citados.

La enfermedad puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente de los 30 a los 35 años, en la mujer (1,5-3:1) y durante el posparto (tiroiditis posparto), período en el que constituye la causa más frecuente de hipertiroidismo. En nuestro medio, y según un estudio de nuestro grupo de trabajo, la incidencia de tiroiditis posparto, en mujeres sanas no seleccionadas, es del 7,8%.

Etiología

Su etiología se desconoce, si bien se acepta que se trata de una enfermedad autoinmunitaria asociada a los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad HLA-DR3, DR4 y DR5.

Anatomía patológica

Existe infiltración linfomonocitaria difusa o focal con destrucción de los folículos y, muy raramente, fibrosis y algunas células foliculares con diferenciación oncocítica.

Cuadro clínico

Suele iniciarse con una fase de hipertiroidismo leve y bien tolerado que se acompaña, en el 50%-60% de los casos, de bocio difuso, firme e indoloro a la palpación. Tras esta fase autolimitada, que dura entre 1 y 6 semanas, un tercio de los pacientes puede presentar hipotiroidismo transitorio, que suele tener mayor relevancia clínica y durar entre 4 y 16 semanas. Algunas veces se producen episodios recurrentes del proceso, en especial en sucesivos períodos posparto. La duración de la enfermedad hasta el retorno al eutiroidismo suele ser de 1 año.

Diagnóstico

Durante las primeras fases, las concentraciones de T_4 libre y tiroglobulina están aumentadas y las de TSH, disminuidas y, al igual que en la tiroiditis subaguda, no existe captación del radioisótopo por la glándula. Posteriormente, las hormonas y la captación tiroidea se normalizan para pasar, en muchos casos, por un período intermedio de hipotiroidismo transitorio. Los anticuerpos antitiroperoxidasa son positivos en el 60% de los casos (hasta en el 95% en la tiroiditis posparto) y los antitiroglobulina, en el 40%. La citología aspirativa, indicada sólo en casos dudosos, es compatible con tiroiditis linfocitaria.

Diagnóstico diferencial

La entidad debe diferenciarse, en fases iniciales, de otros hipertiroidismos con baja captación tiroidea, como el producido por yodo y la tirotoxicosis facticia. Raras veces pueden plantearse dudas diagnósticas con la tiroiditis de Hashimoto y con la enfermedad de Graves-Basedow.

Pronóstico

La tiroiditis silente presenta recurrencias, en especial en su forma de posparto (hasta en el 70% de los casos). La mayoría de los pacientes recuperan la función tiroidea normal de forma definitiva en unos 12 meses. No obstante, es posible la evolución a hipotiroidismo definitivo y la persistencia de bocio normofuncionante. En nuestro grupo de pacientes con tiroiditis posparto, el 31% desarrolló hipotiroidismo definitivo tras 5 años de seguimiento y la probabilidad estimada de presentar esta evolución fue del 56%. Estos datos obligan al seguimiento de las pacientes que han presentado una tiroiditis posparto durante toda la vida.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes no precisan tratamiento durante la fase de hipertiroidismo. En pocos casos puede ser necesaria la administración de betabloqueantes (tipo propranolol) y, muy raramente, la de prednisona. Si existe hipotiroidismo clínico debe indicarse medicación sustitutiva con levotiroxina durante 6-12 meses, que se suspenderá posteriormente para valorar la evolución o no a hipotiroidismo definitivo. Los fármacos antitiroideos están desaconsejados.

TIROIDITIS CRÓNICAS AUTOINMUNITARIAS

De los cuadros incluidos en la tabla 18-12 no se tratará la tiroiditis autoinmunitaria atrófica, que es el sustrato anatomopatológico del hipotiroidismo primario del adulto.

Tiroiditis linfocitaria focal

Se caracteriza por la existencia de infiltración linfoplasmocitaria en algunas zonas del tiroides con conservación de la arquitectura normal de los folículos. La entidad carece de expresión clínica y puede aparecer en tiroides con otro tipo de afección no autoinmunitaria y en glándulas examinadas en series autópsicas de pacientes sin evidencia de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enfermedad tiroidea. Así se ha descrito en el 6%-33% de los tiroides normales, con preponderancia en la mujer (3-4:1) y un aumento paralelo a la edad de los pacientes, en el 45%-90% de la enfermedad nodular tiroidea benigna y hasta en el 65% de los carcinomas papilares.

El diagnóstico de esta tiroiditis se establece por examen histológico, aunque también puede detectarse por citología aspirativa. La función tiroidea suele ser normal, si bien en algún caso se elevan las concentraciones de TSH y los anticuerpos antitiroideos, especialmente los antitiroperoxidasa, son positivos. La existencia y la intensidad de la tiroiditis linfocitaria focal están correlacionadas con la positividad y los títulos de anticuerpos antitiroperoxidasa, lo que ha llevado a sugerir que esta positividad puede ser un indicador de la presencia de tiroiditis linfocitaria con capacidad para desarrollar enfermedad autoinmunitaria clínica. Estudios epidemiológicos han mostrado que el riesgo anual de desarrollar hipotiroidismo en sujetos normales con anticuerpos antitiroideos positivos y TSH elevada es del 5%. El riesgo es menor si únicamente la TSH es superior a 2 mU/mL o los anticuerpos antitiroideos son positivos de forma aislada.

Tiroiditis de Hashimoto

Concepto

Denominada también enfermedad de Hashimoto, tiroiditis crónica, autoinmunitaria y linfocitaria y bocio linfoadenoidea y linfomatoso, forma, junto con la enfermedad de Graves-Basedow y la tiroiditis autoinmunitaria atrófica, la tríada clásica de las enfermedades tiroideas autoinmunitarias. Presenta un gran predominio en el sexo femenino (15-20:1), puede aparecer a cualquier edad y es más frecuente entre los 30 y los 50 años. En EE. UU. y Reino Unido su incidencia se cifra en 0,3-1,5 por 1000 habitantes y por año y es considerada la causa más frecuente de bocio hipotiroideo en las zonas geográficas con suficiente aporte de yodo. La frecuencia de la tiroiditis de Hashimoto ha aumentado en los últimos años, probablemente en relación con la mejoría de los métodos diagnósticos.

Etiología

La tiroiditis de Hashimoto se considera una enfermedad autoinmunitaria organoespecífica. A favor de ello están su asociación a otras enfermedades autoinmunitarias organoespecíficas o no, en un mismo paciente y/o en diversos miembros de una misma familia, la presencia de anticuerpos antitiroideos a títulos elevados en el suero de los enfermos y/o en sus familiares, el hallazgo de infiltrados linfoplasmocitarios en las glándulas afectas y la elevada frecuencia de los haplotipos HLA-DR3, DR4 y DR5 que presentan los pacientes.

Anatomía patológica

El tiroides está aumentado de tamaño de forma difusa. Existe infiltración linfocitaria intersticial y folículos linfoides dotados de centros germinales muy visibles, así como transformación oxifílica (acidófila) de las células foliculares del tiroides que reciben los nombres de células oxifílicas, oncocitos («células hinchadas»), células de Askanazy o de Hürthle. Es frecuente la presencia de reacción fibrosa y los folículos suelen ser pequeños y tener escaso coloide. El proceso es difuso y, en las fases finales de la enfermedad, la atrofia del parénquima y la fibrosis pueden ser los hallazgos más relevantes. Algunos autores distinguen dos variantes histológicas del cuadro según predomine la infiltración linfocitaria y los cambios oncocíticos de las células foliculares (forma oxifílica) o la fibrosis (forma fibrosa).

Cuadro clínico

La tiroiditis de Hashimoto cursa con bocio moderado y de crecimiento lento que a menudo se descubre de forma casual. Únicamente en el 20% de los casos existen signos y síntomas de hipotiroidismo. El bocio suele ser liso, algo irregular y de consistencia firme-elástica, y su palpación no es dolorosa. En algunos casos pueden aparecer uno o más nódulos tiroideos. En los niños, el bocio suele ser de menor tamaño y, en edades avanzadas, es más frecuente el hipotiroidismo y el bocio grande.

La función tiroidea suele ser normal en el momento del diagnóstico y puede permanecer estable, aunque en muchos casos se observa una lenta y gradual evolución hacia el hipotiroidismo tras varios años de enfermedad (entre el 3% y el 5% de incidencia de hipotiroidismo anual) que no suele acompañarse de disminución del bocio.

Existen unas formas clínicas atípicas y poco frecuentes de la tiroiditis de Hashimoto como la seudotirotóxica, la de comienzo subagudo, la que cursa con bocio doloroso o con bocio asimétrico o la que se asocia con oftalmopatía de Graves. Una entidad curiosa es la denominada «hashitoxicosis», en la que coexisten hiperfunción tiroidea e histología de tiroiditis de Hashimoto y que algunos autores consideran una variante de la enfermedad de Graves-Basedow. En algunos pacientes con cuadro clínico fluctuante (hipofunción seguida de hiperfunción o al revés) se ha documentado la existencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor de la TSH que pueden actuar como bloqueantes o estimulantes en el mismo individuo, en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad. Todos estos datos indican el amplio espectro de manifestaciones clínicas que puede presentar la enfermedad tiroidea autoinmunitaria. La tiroiditis de Hashimoto puede formar parte de los síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria.

Diagnóstico

Debe sospecharse ante una mujer de mediana edad con bocio difuso de consistencia elástica, sobre todo si se acompaña de hipotiroidismo subclínico o clínico. Las concentraciones de T_4 libre son normales en la mayoría de los casos iniciales, mientras que la TSH está aumentada con frecuencia (hipotiroidismo subclínico). En estadios más avanzados de la enfermedad puede existir hipotiroidismo franco con cifras de T_4 libre disminuidas.

Los anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina son positivos hasta en el 97%-100% de los pacientes, especialmente los primeros, que guardan correlación con la intensidad de la infiltración linfocitaria tiroidea y pueden fluctuar a lo largo de la evolución de la enfermedad. En algunos casos se han descrito anticuerpos contra el receptor de la TSH capaces de bloquear la acción de esta hormona y/o de estimular el crecimiento de la célula folicular. La determinación de estos anticuerpos únicamente se realiza en estudios de investigación clínica.

La gammagrafía tiroidea suele ser normal inicialmente y presentar después un aspecto «moteado» que puede ser similar al que se observa en el bocio multinodular. El examen citológico del material obtenido por PAAF suele mostrar numerosas células linfoides con predominio de formas maduras, coloide escaso, «detritus» celulares y células foliculares con cambios oncocíticos. Cuando existen dudas diagnósticas, esta exploración es obligada y resulta útil en cualquier caso para confirmar el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Pueden plantearse dudas diagnósticas con el bocio simple y, cuando la enfermedad se presenta en alguna de sus formas clínicas atípicas, puede confundirse con la enfermedad de Graves-Basedow, con la tiroiditis subaguda o con la silente. Una cuidadosa valoración de la clínica y las exploraciones complementarias, en especial de la citología aspirativa, basta para solucionar los problemas de diagnóstico diferencial.

Pronóstico

La evolución más frecuente de la tiroiditis de Hashimoto es hacia el desarrollo de hipotiroidismo. En algunos pacientes, el bocio puede disminuir o incluso desaparecer. Existe incremento en el riesgo de presentar linfoma de células B primario, aunque su incidencia es muy baja.

Tratamiento

El tratamiento es exclusivamente sustitutivo y está indicado siempre que exista hipotiroidismo. La levotiroxina a dosis sustitutivas deberá mantenerse durante toda la vida ya que el hipotiroidismo, una vez instaurado, es irreversible. Existe controversia sobre la utilidad de tratar a los pacientes en situación de hipotiroidismo subclínico y a los que presentan bocio normofuncionante, dado que algunos autores han demostrado la eficacia de la instauración precoz del tratamiento sustitutivo para disminuir el tamaño del bocio. Nosotros lo indicamos siempre que se comprueba hipotiroidismo clínico o subclínico y también ante grandes bocios, especialmente en individuos jóvenes y con poco tiempo de evolución del proceso. El tratamiento quirúrgico únicamente debe utilizarse en casos de compresión local y/o sospecha de malignidad. La intervención indicada es la tiroidectomía subtotal bilateral.

TIROIDITIS CRÓNICAS NO AUTOINMUNITARIAS

Tiroiditis de Riedel

Se conoce también como tiroiditis fibrosa invasiva y es una entidad muy rara (0,06%-0,3%, en series quirúrgicas) que afecta más a las mujeres con un predominio de 4:1 y entre la cuarta y la séptima década de la vida.

La etiología de esta tiroiditis es desconocida y con frecuencia se asocia a fibrosis en otras localizaciones (retroperitoneo, mediastino) y a colangitis esclerosante, por lo que se cree que se trata de la localización tiroidea de un proceso generalizado del tejido conectivo. La fibrosis es intensa, se extiende a estructuras vecinas y sustituye al parénquima tiroideo normal. Desde el punto de vista clínico, cursa con bocio de crecimiento rápido siempre uniforme y de consistencia «leñosa». Progresivamente aparecen síntomas de compresión e infiltración de estructuras adyacentes como disnea, estridor, disfonía y disfagia.

Al principio de la enfermedad, la función tiroidea suele ser normal pero, a medida que la glándula es invadida por el tejido fibroso, se desarrolla hipotiroidismo. El diagnóstico se obtiene mediante la confirmación histológica de la intensa fibrosis que muchas veces debe hacerse por biopsia, ya que la obtención de material para estudio citológico por PAAF suele ser muy difícil. El diagnóstico diferencial se plantea con algunas neoplasias tiroideas.

No existe un tratamiento eficaz para la enfermedad, aunque algunos pacientes han mejorado con glucocorticoides y, recientemente, se han comunicado casos que han respondido de forma parcial a la administración de tamoxifeno. Cuando los síntomas compresivos son intensos debe practicarse la descompresión quirúrgica y, si existe hipotiroidismo, se instaurará tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Tiroiditis crónicas supuradas

El tiroides es una localización muy rara de infecciones crónicas generalizadas, si bien se ha descrito su afección en el curso de sífilis, tuberculosis, actinomicosis, aspergilosis e hidatidosis. El cuadro clínico se manifiesta por una masa tiroidea indolora de crecimiento lento que se acompaña de función tiroidea normal. El diagnóstico puede confirmarse mediante el examen citológico del material aspirado y el tratamiento es el propio de la enfermedad fundamental.

Tiroiditis crónicas no supuradas

Son tiroiditis muy poco frecuentes. Al igual que cualquier otro órgano, el tiroides puede verse invadido por enfermedades sistémicas generalizadas como la sarcoidosis o la amiloidosis y, en los casos en que la glándula se encuentra ampliamente invadida, puede existir bocio importante e hipotiroidismo. En casos excepcionales, el estudio de este bocio puede conducir al diagnóstico de la enfermedad general. El diagnóstico se realiza por citología y, muchas veces, se efectúa en el estudio post mórtem. El tratamiento es el adecuado para la enfermedad general y, cuando existe hipotiroidismo, puede ser necesario instaurar tratamiento sustitutivo.

OTRAS TIROIDITIS

Las radiaciones ionizantes pueden inducir tiroiditis agudas y crónicas. Así, los pacientes tratados con dosis elevadas de radioyodo pueden presentar tiroiditis aguda con hipertiroidismo transitorio por liberación de grandes cantidades de hormonas tiroideas y también desarrollar una verdadera enfermedad de Graves-Basedow. La radioterapia externa puede causar tiroiditis crónica e hipotiroidismo a largo plazo.

También los traumatismos directos sobre la glándula (como la práctica de la PAAF o la simple palpación) pueden ser causa de tiroiditis agudas. Algunos fármacos como el interferón-α, la interleucina-2, la amiodarona o el litio pueden desarrollar tiroiditis no dolorosa. También los inhibidores de las tirosín-cinasas, como el sunitinib, pueden ocasionar tiroiditis que cursa con hipertiroidismo y, más raramente con hipofunción tiroidea, por tiroiditis destructiva.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Burman KD. Overview of thyroiditis. 2011. URL disponible en: www.uptodate.com.

Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Roca J, Sanmartí A. Postpartum thyroiditis: long-term follow-up. Thyroid 2005; 15: 1177-1181.

NEOPLASIAS DE LA GLÁNDULA TIROIDES*

La valoración de un nódulo tiroideo es uno de los problemas clínicos que con más frecuencia se plantean en la consulta endocrinológica. La distinción entre un tumor benigno o maligno es fundamental para la indicación quirúrgica, no exenta de complicaciones, y ante la cual existe controversia tal y como se detalla en el apartado Diagnóstico diferencial de la enfermedad nodular del tiroides.

Al igual que en otros órganos, en la glándula tiroidea pueden desarrollarse tumores benignos y malignos, con la particularidad de que en algunos tipos histológicos esta distinción es difícil. Por otra parte, es característica de determinadas neoplasias malignas tiroideas la posibilidad de que su agresividad aumente con el tiempo. Es posible detectar en casos de neoplasia indiferenciada y muy agresiva la coexistencia de zonas de neoplasia diferenciada, lo que sugiere un origen común o bien una transformación secundaria.

En el momento actual la base del diagnóstico es el estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico. Sin embargo, los avances en biología molecular, en la genética y en la epigenética, están abriendo nuevas vías de identificación de malignidad, marcadores pronósticos o dianas terapéuticas.

NEOPLASIAS TIROIDEAS BENIGNAS

El adenoma folicular es una neoplasia tiroidea benigna que se origina en las células foliculares y se encuentra entre el 4% y el 20% de los estudios necrópsicos. Esta frecuencia es mayor en áreas geográficas con bocio endémico y en pacientes con antecedentes de exposición a radiaciones ionizantes.

Su forma más frecuente de presentación es como un nódulo cervical, en un paciente eutiroideo. La exploración ecográfica demuestra un nódulo único o un bocio multinodular sin características de sospecha de malignidad (v. apartado Diagnóstico diferencial de la enfermedad nodular del tiroides). En la gammagrafía tiroidea habitualmente se observa un nódulo no captante o «frío», aunque actualmente es una técnica poco utilizada salvo en los casos en que los adenomas pueden producir hormonas tiroideas de forma autónoma y causar hipertiroidismo primario (con una incidencia del 4%-5% anual) en la que podrá demostrar la captación del nódulo con inhibición del resto de la glándula (adenoma tóxico).

El adenoma folicular suele ser un tumor único y bien encapsulado que puede mostrar patrones microfolicular, macrofolicular u oncocítico. Se describen también las variantes trabecular hializante y oxifílica u oncocítica (de células de Hürthle). En algunos de ellos se han hallado mutaciones en los oncogenes *GSP* y *RAS* que se han descrito también en carcinomas, lo que lleva a considerar la existencia de mecanismos fisiopatológicos comunes en su desarrollo. La actitud que ha de seguirse ante un adenoma folicular no funcionante se comenta en el apartado del nódulo tiroideo y la indicada en el adenoma tóxico, en el capítulo de hipertiroidismo. Otras neoplasias tiroideas benignas menos frecuentes son los teratomas y los lipomas.

CÁNCER DE TIROIDES

Concepto y epidemiología

Aunque es la neoplasia derivada de órganos endocrinos más frecuente, la incidencia global del cáncer de tiroides es relativamente baja, pero resulta difícil establecerla, en especial por la existencia del denominado «carcinoma tiroideo oculto». Carcinomas «ocultos» (inferiores a 1 cm de diámetro) se han hallado hasta en el 36% de los tiroides examinados post mórtem y en el 4%-17% de los bocios multinodulares. La incidencia del cáncer de tiroides ha aumentado en la última década, siendo de 2,27 por 100 000 varones europeos y de 5,58 por 100 000 mujeres del mismo continente. La mortalidad por su causa es de 5-6 casos por 1 000 000 de personas y año. Estos datos demuestran que se trata de un cáncer de buen pronóstico en general, aunque cabe destacar que determinados tipos histológicos son de una extrema agresividad (caso del carcinoma anaplásico) y su mayor frecuencia en la mujer. Su incidencia

*A. M.ª Lucas Martín, J. L. Reverter Calatayud

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 18-13 Clasificación anatomoclínica de las neoplasias tiroideas malignas

Tumores primarios epiteliales
De células foliculares
Carcinomas diferenciados
Carcinoma papilar
Carcinoma folicular
Carcinomas pobremente diferenciados
Carcinoma insular
Carcinoma indiferenciado
Carcinoma anaplásico
De células C o parafoliculares
Carcinoma medular
Tumores primarios no epiteliales
Linfomas
Sarcomas
Otros
Tumores metastásicos

aumenta con la edad y en los sujetos con antecedentes de radioterapia cervical o de cualquier tipo de radiaciones ionizantes.

Clasificación

De acuerdo con su origen celular, los patrones histológicos que presentan y sus características clínicas y evolutivas, estos tumores se dividen en carcinomas tiroideos diferenciados (papilares y foliculares), pobremente diferenciados, indiferenciados (anaplásicos) y medulares. Las neoplasias primarias no epiteliales incluyen linfomas y otros tumores menos frecuentes. En la glándula tiroides pueden aparecer también metástasis de cualquier tipo de tumor maligno. El tumor primario más frecuente es el carcinoma renal de células claras, con una incidencia de hasta un 50% de los casos, mientras que carcinomas de colon, melanoma, pulmón y mama se han descrito con frecuencia variable. En la tabla 18-13 se resume la clasificación anatomoclínica de las neoplasias tiroideas malignas.

Etiopatogenia

Se han descrito dos factores fundamentales que se relacionan con la aparición de cáncer de tiroides: la exposición a radiaciones ionizantes y los estímulos bociogénicos.

La radiación externa antes de los 15 o 20 años de edad aumenta el riesgo de desarrollar carcinoma papilar. El período de latencia entre la irradiación y la aparición clínica de la neoplasia es al menos de 5 años, el riesgo es máximo a los 20-30 años, permanece alto durante otros 20 y luego disminuye gradualmente. El riesgo de carcinoma no aumenta en los pacientes que han recibido ^{131}I para el diagnóstico o el tratamiento de otras enfermedades tiroideas. A partir de los datos recogidos tras el accidente nuclear de Chernóbil (Ucrania, 1986), se ha observado que la incidencia de carcinoma papilar es superior (60-100 veces) en personas expuestas a altas dosis de isótopos radiactivos del yodo, especialmente si la exposición se produjo antes de los 10 años de edad. El ^{131}I y otros isótopos del I de vida corta tienen efecto tumorogénico directo sobre el tiroides. Por lo que respecta a los estímulos bociógenos (déficit de yodo, tioderivados o TSH), algunos trabajos llevados a cabo en animales de experimentación demuestran que pueden producir neoplasias tiroideas malignas. Sin embargo, los estudios realizados en zonas con bocio endémico, antes y después de la profilaxis yódica, no han demostrado la existencia de relación alguna entre el estímulo bociógeno y el cáncer de tiroides, en humanos, aunque no puede negarse categóricamente que la TSH desempeñe cierto papel en el desarrollo de algunas neoplasias tiroideas. Las concentraciones elevadas de TSH influyen en el desarrollo de algunos de los carcinomas hallados en bocios dishormonogénicos. Además, cuando la ingesta de yodo es baja, existe un aumento relativo del porcentaje de carcinomas foliculares y anaplásicos y una disminución del de papilares.

La mayoría de los tumores epiteliales del tiroides no son familiares, pero el 3% de los carcinomas papilares y algunos foliculares pueden tener un componente hereditario. En el síndrome de Gardner (poliposis adenomatosa familiar) existe un riesgo 160 veces mayor que en la población general de desarrollar carcinomas tiroideos papilares, especialmente en mujeres de menos de 35 años de edad. También existen con frecuencia tumores tiroideos (benignos y malignos) en la enfermedad de Cowden, en el síndrome de Peutz-Jeghers y en la ataxia-telangiectasia, y se han descrito familias con carcinomas papilares aislados.

Se ha intentado relacionar la aparición de cáncer de tiroides con otras enfermedades tiroideas, sin haberse demostrado la existencia de ninguna relación entre ellas, excepto en el caso de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto que presentan un riesgo de 67 a 80 veces superior que la población general para el desarrollo de linfoma tiroideo.

El 20%-25% de los carcinomas medulares tiene un mecanismo de transmisión hereditaria de tipo autosómico dominante con un elevado nivel de penetrancia y que puede originar la aparición de carcinoma medular familiar aislado o en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple (MEN tipo 2A o 2B).

Bases genéticas y moleculares del cáncer tiroideo

Se han descrito diversas anormalidades estructurales de los cromosomas en carcinomas de tiroides, algunas comunes con frecuencia variable según el tipo histológico.

En el caso del carcinoma papilar, entre un 3% y un 35% de los carcinomas papilares sin antecedentes de irradiación y entre un 60% y un 80% de los pacientes irradiados presentan reordenamientos con activación permanente del protooncogén *RET/PTC* localizado en el cromosoma 10q11-2 que codifica para un receptor transmembrana con un dominio tirosín-cinasa. Otras alteraciones genéticas se han descrito en el caso del carcinoma papilar. Entre un 30% y un 70% se ha encontrado una mutación puntual activadora del gen *BRAF* en el codón 600. El *BRAF* es una de las tres isoformas del RAF, una cinasa serina-treonina relacionada con la activación de la MAP-cinasa, cuya mutación es muy frecuente en melanomas. No se ha detectado en otros tipos de tumores tiroideos. En el caso de los carcinomas papilares su presencia se ha asociado a un peor pronóstico. En cánceres papilares derivados del accidente de Chernóbil se ha descrito un reordenamiento del gen *BRAF* con el gen *AKAP9*. Otros oncogenes se han relacionado con el carcinoma papilar. Así, en un 10% de casos se ha hallado una mutación puntual activadora del gen *RAS*, principalmente en la variante folicular y se han involucrado oncogenes como *NTRK*, *MET y C-ERB*.

Por lo que respecta al carcinoma folicular, su patogenia molecular está menos establecida. Se considera que muchos carcinomas foliculares son de origen monoclonal, pero es frecuente una mutación puntual del oncogén *RAS*, tanto en adenomas (20%) como carcinomas foliculares (40%). El oncogén *GSP* y otras alteraciones citogenéticas como reordenamientos o translocaciones también se han hallado en el cáncer folicular.

El carcinoma medular se relaciona con la presencia en que se localizan en diferentes exones del protooncogén *RET* del cromosoma 10 y que lo convierten en un gen con actividad oncogénica (v. capítulo 24, Tumores endocrinos múltiples de base heredofamiliar). Estas mutaciones del protooncogén *RET* se han identificado en el 90%-95% de los carcinomas medulares familiares y en una pequeña proporción (5%-10%) de los esporádicos.

Mutaciones puntuales inactivadoras de al menos dos oncogenes supresores (*p53* y gen del retinoblastoma, *Rb*) se han hallado con mucha frecuencia en los carcinomas anaplásicos y, en cambio, son raras en las células de los carcinomas diferenciados, incluso en los que coexisten con los indiferenciados en la misma glándula. Estas mutaciones podrían favorecer la desdiferenciación celular y ser las responsables del peor pronóstico que presenta este tipo de neoplasias.

En la actualidad se acepta que los estadios iniciales del desarrollo de los tumores tiroideos son consecuencia de la activación o de la expresión *de novo* de varios protooncogenes o receptores de factores de crecimiento tales como *RAS, RET, NTRK, MET, GSP* y del receptor de la TSH. Algunas alteraciones en la expresión de estos genes se asocian con el desarrollo de neoplasias bien diferenciadas, desde el adenoma folicular (*GSP* y receptor de la TSH) al carcinoma folicular *(RAS)* y al papilar *(RET/PTC, NTRK, MET)*. Por otra parte, alteraciones en algunos genes supresores como el *p53* y el *Rb* se asocian a mayor agresividad y menor diferenciación (carcinoma anaplásico). Varios factores ambientales específicos (déficit de yodo, exposición a radiaciones ionizantes) influyen en los rasgos genotípicos y fenotípicos de estas

neoplasias. El hecho de haberse detectado las mismas mutaciones y/o hiperexpresiones de oncogenes en neoplasias tiroideas benignas y malignas apoya la teoría de la existencia de un proceso evolutivo común que, al iniciarse con una neoplasia benigna, se seguiría de la transformación de esta en un carcinoma diferenciado y finalizaría con la evolución a carcinoma indiferenciado.

Existe un creciente interés por el estudio de alteraciones epigenéticas (metilación de DNA, remodelamiento o modificaciones postraduccionales de la cromatina) y su papel en la tumorogénesis tiroidea tal y como se ha descrito en otros tipos de tumores. Se ha observado silenciamiento epigenético de diversos genes específicos del tiroides en carcinomas tiroideos y estos cambios podrían estar en la base de la disminución de la capacidad de captar yodo y, por tanto, de la posibilidad de tratamiento ablativo. La modificación epigenética de genes supresores o promotores tumorales podría desregular el crecimiento de los tirocitos y modificar procesos como la apoptosis.

Carcinomas tiroideos diferenciados

Carcinoma papilar

Es el carcinoma tiroideo más frecuente, ya que abarca entre el 60% y el 70% de los casos, según las series. Su frecuencia es mayor en la mujer (2-3:1), en pacientes con antecedentes de irradiación cervical y en la cuarta década de la vida, aunque se observa con frecuencia en la infancia. Así, el 70% de los cánceres tiroideos en niños son papilares. En las regiones con bocio endémico disminuye al 40%, a expensas del carcinoma folicular y con la profilaxis tiende a igualarse con las zonas no endémicas. El carcinoma papilar es un tumor bien diferenciado, casi siempre no encapsulado y que forma papilas en cuyo interior existe un tallo fibrovascular. Suele ser sólido, pero puede ser quístico o mixto, sus células son cuboides, de tamaño uniforme y con núcleos de aspecto vacío (en vidrio esmerilado) que constituyen un rasgo clave para el diagnóstico histológico. Con frecuencia se observan calcificaciones (cuerpos de psamoma) e inclusiones citoplasmáticas intranucleares. En el 20%-80% de los casos es multicéntrico y es frecuente que las papilas se mezclen con áreas de arquitectura folicular. A veces todo el tumor adopta una arquitectura folicular (variante folicular). Otras variantes histológicas de este carcinoma son la esclerosante difusa, la de células altas y la de células columnares. En más del 50% de los casos alrededor del tumor existe tiroiditis linfocitaria focal.

El carcinoma papilar tiroideo se propaga por vía linfática y las adenopatías cervicales pueden ser el primer signo de la enfermedad. Por el contrario, las metástasis por vía hematógena son infrecuentes.

La presentación clínica más habitual es la aparición de un nódulo único, indoloro y de crecimiento lento. En ocasiones se aprecian también adenopatías cervicales, que pueden ser la única manifestación de la enfermedad. Estas adenopatías serán clínicamente evidentes hasta en el 30% de los casos, pero en adenopatías resecadas se puede alcanzar hasta el 50% de afección (incluso el 90% en pacientes de menos de 17 años de edad). Después de varios años de evolución puede producirse invasión de estructuras vecinas y metástasis a distancia. La mayoría de los autores aceptan como microcarcinoma papilar aquellas lesiones que miden 1 cm o menos de diámetro que, aunque se consideran de bajo riesgo, pueden presentarse con metástasis linfáticas.

Carcinoma folicular

El carcinoma folicular representa el 10%-15% de las neoplasias malignas del tiroides y predomina en el sexo femenino (2-3:1). Suele aparecer sobre los 50 años y su frecuencia aumenta en zonas con bocio endémico.

La estructura del carcinoma folicular es tan diferenciada que puede ser idéntica a la del tiroides normal. La diferenciación entre un adenoma folicular y un carcinoma es difícil y los criterios de malignidad son estructurales: la infiltración de la cápsula y del parénquima tiroideo adyacente y la invasión de los vasos. En ocasiones, las células oncocíticas pueden llegar a ser el patrón dominante del tumor (carcinoma de células de Hürthle).

Los carcinomas foliculares pueden clasificarse, según sus características microscópicas, en mínimamente invasivos e invasivos y también en bien diferenciados y pobremente diferenciados. Esta clasificación tiene significado pronóstico. Se observa bilateralidad hasta en un 20% de los casos, según las series.

El carcinoma folicular se propaga fundamentalmente por vía hematógena (pulmón, hueso preferentemente) y, con mucha menos frecuencia, por vía linfática. Suele presentarse como un nódulo indoloro, sobre una glándula previamente sana o sobre un bocio multinodular. En fases posteriores puede invadir los tejidos próximos. En algún caso, la forma de presentación son las metástasis pulmonares u óseas y puede cursar con hipertiroidismo. Pueden palparse adenopatías cervicales en el 4%-6% de los pacientes.

Carcinoma tiroideo pobremente diferenciado

Carcinoma insular

Se trata de un tumor de origen en las células foliculares con atributos y comportamiento biológico intermedio entre el carcinoma folicular y el anaplásico. La edad de aparición más frecuente de este carcinoma es entre los 50 y los 60 años con una relación varón/mujer de 2:1. Suele presentarse como un tumor sólido y grande, de más de 5 cm, en el momento del diagnóstico, y está formado por una acumulación de células foliculares de pequeño tamaño que forman nidos sólidos bien definidos *(insulae)*. Con mucha frecuencia existe infiltración capsular y vascular y necrosis intratumoral. Ya en el momento del diagnóstico, los pacientes suelen presentar extensión extratiroidea local y metástasis ganglionares —y a distancia— óseas, pulmonares y cerebrales, lo que refleja la gran agresividad del tumor.

Algunas clasificaciones incluyen al carcinoma insular como una variante del carcinoma folicular, pero otras lo consideran una variante pobremente diferenciada del carcinoma papilar o folicular, aunque también se le ha conferido una identidad propia, especialmente por su mal pronóstico. Probablemente, una elevada proporción de tumores clasificados como de tipo papilar o folicular que mostraron un comportamiento agresivo en pacientes jóvenes de «bajo riesgo», pertenecen a este grupo.

Carcinoma tiroideo indiferenciado

Carcinoma anaplásico

Constituye entre el 1% y el 2% de las neoplasias malignas del tiroides. Es un tumor de gran malignidad que procede de las células foliculares y predomina algo en la mujer (1,3-1,5:1), con una incidencia máxima después de los 60-65 años. Es más frecuente en áreas de bocio endémico (hasta el 13%, con disminución a partir de la profilaxis de déficit de yodo) y puede existir antecedente de enfermedad nodular de larga evolución.

Este carcinoma no presenta cápsula y aparece como un gran mazacote pétreo que invade estructuras vecinas. Sus células son atípicas, con abundantes mitosis y áreas de necrosis. En muchos de estos tumores se hallan zonas de tejido papilar o folicular, lo que sugiere que pueden asentar en tiroides con neoplasias diferenciadas previas. La invasión ganglionar y las metástasis a distancia se producen rápidamente y suelen estar presentes en el momento del diagnóstico.

La clínica de este carcinoma se caracteriza por la aparición de un tumor cervical, con frecuencia doloroso, que crece muy rápidamente y que invade estructuras próximas para producir la sintomatología característica de disfonía, disnea y disfagia. La masa, de consistencia pétrea, se adhiere a planos superficiales y profundos y suele acompañarse de adenopatías. En ocasiones, la destrucción de la glándula es causa de hipotiroidismo.

Es uno de los tumores malignos más agresivo, con una supervivencia en la gran mayoría de los casos inferior a 6 meses. El tratamiento (muchas veces con fines paliativos) debe iniciarse rápidamente para evitar el ahogo por la infiltración local.

Carcinoma medular

El carcinoma medular del tiroides procede de las células parafoliculares tiroideas o células C y constituye entre el 5% y el 10% de los carcinomas tiroideos. Puede aparecer a cualquier edad, aunque en su forma esporádica (75%-80% de los casos) es más frecuente en la quinta década de la vida, mientras que los familiares aparecen en edades más tempranas. Su frecuencia es algo superior en la mujer (1,3:1) y su pronóstico, peor que el de los carcinomas diferenciados y mejor que el del anaplásico.

Este tumor está formado por células redondas, poliédricas o fusiformes, y contiene sustancia amiloide en su estroma que es fácilmente

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

identificable mediante la tinción del rojo Congo. El diagnóstico puede confirmarse mediante estudios inmunohistoquímicos en los que las células tumorales pueden ser positivas para cromogranina, calcitonina y CEA (antígeno carcinoembrionario), y presentan numerosos gránulos citoplasmáticos de aspecto característico.

El carcinoma medular esporádico suele ser unifocal y no se acompaña de hiperplasia de células C. Los tumores familiares suelen ser multifocales y se inician en la infancia, especialmente los que se presentan en el contexto de una MEN tipo 2B. En estos casos coexiste hiperplasia de células C, situación premaligna que puede persistir durante años. Debe realizarse el estudio de la mutación del protooncogén *RET* en todos los casos de carcinoma medular. El hallazgo de la mutación de la línea germinal de este gen indica la forma hereditaria y obliga al estudio de los familiares de primer grado para la identificación de los portadores. En estos se deben realizar determinaciones sucesivas de calcitonina basal y estimulada con pentagastrina y/o calcio para diagnosticar la hiperplasia de células C de forma precoz. En los familiares no portadores de la mutación el seguimiento será menos intenso (y hasta los 35 años de edad), ya que la probabilidad de que desarrollen la enfermedad es muy baja. En los pacientes con MEN se practicarán las exploraciones necesarias para diagnosticar los tumores asociados. El carcinoma medular metastatiza precozmente por vía linfática y también por vía hemática.

La clínica de este carcinoma suele consistir en la aparición de uno o más nódulos tiroideos duros, indoloros y de crecimiento lento, que pueden acompañarse de adenopatías cervicales. El hallazgo inicial puede ser una metástasis a distancia. En los casos de una MEN tipo 2, otros componentes del síndrome pueden estar presentes en el mismo paciente y/o en otros miembros de su familia.

Hasta el 13% de los pacientes con carcinoma medular presenta diarrea cuya patogenia no está clara, si bien en ella se han implicado varias sustancias que pueden secretar las células parafoliculares (serotonina, calicreína, prostaglandinas e histaminasa, entre otras). El aumento de calcitonina, que se encuentra prácticamente en todos los pacientes y que es el marcador más sensible y específico de carcinoma medular, no suele causar manifestaciones clínicas.

Tumores tiroideos primarios no epiteliales

Linfoma tiroideo

Constituye entre el 1% y el 5% de las neoplasias tiroideas malignas, es más frecuente en la mujer (relación 1:3) puede presentarse a cualquier edad, aunque es más típico de personas de edad avanzada. Se asocia con la tiroiditis de Hashimoto, que constituye un riesgo para su presentación.

El linfoma tiroideo presenta unas características clínicas similares a las del carcinoma anaplásico, masa cervical no dolorosa de crecimiento rápido, aunque el crecimiento del linfoma es más lento y, por palpación, tiene una consistencia firme o elástica distinta de la pétrea, característica de los carcinomas anaplásicos. Se observan signos precoces de compresión y de afección ganglionar local. Con frecuencia, los pacientes presentan asociadas otras localizaciones típicas del linfoma maligno y, ocasionalmente, puede aparecer hipotiroidismo por destrucción del parénquima tiroideo normal.

La diferenciación entre la infiltración linfocítica de una tiroiditis autoinmunitaria y un linfoma tiroideo mediante citología tras punción puede ser difícil. En estos casos se puede realizar un estudio de inmunofenotipado celular mediante citometría de flujo en una muestra obtenida por punción. Puede precisarse biopsia quirúrgica.

Diagnóstico del cáncer de tiroides. Diagnóstico diferencial de la enfermedad nodular del tiroides

La forma de presentación clínica más habitual de las neoplasias tiroideas, benignas y malignas, es la aparición de un nódulo tiroideo. Esto ocurre hasta en el 75%-90% de los carcinomas, aunque sólo el 5%-15% de los nódulos únicos sin antecedentes de irradiación y el 20%-25% de los que han sido irradiados son malignos. Por otra parte, nódulos tiroideos palpables pueden hallarse hasta en el 5%-20% de la población general, especialmente del sexo femenino y, mediante estudios necrópsicos y ecográficos, se han identificado en el 30%-67% de los individuos, según los grupos de edad. Todos estos hechos confieren especial importancia al problema del nódulo tiroideo, que siempre plantea la duda diagnóstica en cuanto a su posible, aunque poco probable, malignidad.

Tabla 18-14 Principales datos clínicos y ecográficos sospechosos de malignidad en la enfermedad nodular del tiroides

Factores derivados de la historia clínica
Historia familiar de carcinoma medular o MEN-2[a]
Edad inferior a 20 años o superior a 60 años[b]
Antecedentes de irradiación cervical en la infancia o adolescencia (también más frecuentes los nódulos benignos)[b]
Síntomas de compresión (disnea, disfagia o disfonía)[a]
Crecimiento rápido[a]
Exploración física
Consistencia pétrea[a]
Presencia de adenopatías cervicales[a]
Invasión de otras estructuras cervicales[a]
Metástasis a distancia[a]
Parálisis de cuerdas vocales[a]
Hallazgos ecográficos[c]
Nódulos hipoecoicos
Presencia de microcalcificaciones
Márgenes irregulares mal definidos
Ausencia de halo perinodular
Vascularización central o intranodular

[a]Alta sospecha.
[b]Moderada sospecha.
[c]Un criterio por sí mismo no es diagnóstico de malignidad. La combinación de varios signos ecográficos de sospecha alcanza un valor predictivo positivo del 96%.
MEN: neoplasia endocrina múltiple.
Nota: Cuando está presente más de un factor de alta sospecha, la posibilidad de malignidad alcanza casi el 100%.

Cualquier enfermedad tiroidea puede manifestarse como un nódulo único o no. Los tiroides con enfermedades autoinmunitarias pueden presentar nódulos. También pueden aparecer áreas nodulares en el bocio multinodular, en pacientes con quistes, en las agenesias de un lóbulo tiroideo o como manifestación de hiperplasias tiroideas tras tratamiento quirúrgico o con radioyodo.

El diagnóstico del cáncer de tiroides sólo puede establecerse mediante el estudio anatomopatológico. No obstante, existen datos clínicos que resultan sospechosos de malignidad en un paciente con enfermedad nodular tiroidea y que se recogen en la tabla 18-14. En cuanto a la analítica, sólo el hallazgo de una cifra de calcitonina plasmática elevada es de gran ayuda para el diagnóstico de carcinoma medular, en el que también pueden encontrarse concentraciones elevadas de antígeno carcinoembrionario. En la actualidad, los expertos europeos, al contrario de las escuelas americanas, recomiendan determinar la calcitonina en el estudio inicial de la enfermedad nodular tiroidea. La concentración de TSH ha de medirse en todos los pacientes para diagnosticar la existencia de alteraciones de la función tiroidea, aunque no es un criterio de malignidad.

A la ecografía tiroidea se la considera actualmente la técnica de imagen más sensible para el estudio de los nódulos tiroideos, si bien no es específica para diagnosticar benignidad o malignidad. Sus principales ventajas son la sensibilidad y la posibilidad de realizar estudios de flujo vascular. Mediante su práctica se pueden diferenciar las lesiones quísticas (con mayor frecuencia, benignas) de las sólidas y de las mixtas, pero cabe destacar que el 1%-7% de los quistes y más del 12% de los nódulos mixtos son malignos, con mayor frecuencia carcinomas papilares. La ecografía es útil también para diagnosticar la existencia de un bocio multinodular en el que la frecuencia de malignidad es, en algunas series, menor que en los nódulos únicos, para la práctica de PAAF guiada y para detectar adenopatías cervicales. Se consideran hallazgos sugestivos de malignidad, pero ninguno de ellos específico, la hipoecogenicidad, la presencia de microcalcificaciones, la existencia de un halo irregular o nódulos sin halo, los márgenes irregulares, la invasión del tejido adyacente y la presencia de adenopatías regionales. En el

seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado, la ecografía de alta resolución es la técnica de imagen de primera línea para la detección de recidivas cervicales.

Desde la introducción de la práctica de las citologías obtenidas por PAAF es posible hacer una aproximación diagnóstica mucho más precisa ante un nódulo tiroideo. Esta es una técnica segura, sencilla, indolora, de bajo coste y alta fiabilidad que, en manos de un buen citopatólogo, tiene una sensibilidad del 83% al 99%, una especificidad del 70% al 90% y una eficacia diagnóstica superior al 95%. Actualmente, la realización de la PF guiada por ecografía permite seleccionar con mayor precisión los nódulos tributarios de ser analizados, que en ocasiones no son los de mayor tamaño o palpables. Además, con esta técnica se puede dirigir la punta de la aguja a zonas específicas del nódulo de mayor sospecha o a las zonas sólidas en caso de nódulos mixtos. La citología por ECO-PAAF es el primer procedimiento diagnóstico que se ha de realizar en la enfermedad nodular tiroidea. Muchas veces el diagnóstico citológico es concluyente (bocio coloide, carcinomas papilar, medular y anaplásico) y, en algunos casos, la práctica de la PAAF puede ser terapéutica, ya que puede reducir al mínimo entre el 20% y el 65% de los quistes.

La limitación más importante de esta exploración es su falta de especificidad para diferenciar los tumores foliculares benignos de los malignos (diagnóstico citológico de «proliferación folicular»), pero, a pesar de ello y de la existencia de un pequeño porcentaje de falsos positivos y negativos, se recomienda practicarla en todos los nódulos tiroideos únicos de más de 1 o 1,5 cm de diámetro, en los dominantes (mayores) o en los que han crecido recientemente de los bocios multinodulares y en los que, independientemente de su tamaño, presentan criterios ecográficos de sospecha. En el resto se podrá realizar únicamente seguimiento clínico y ecográfico cada 6-12 meses. Un problema algo diferente lo plantean los nódulos hallados de forma incidental al practicar una exploración cervical como la ecografía (17%-67% de los pacientes) o la TC. Del 3% al 6% de los incidentalomas son carcinomas (porcentaje similar al de los nódulos tiroideos en general), pero únicamente 1 de cada 15 «carcinomas ocultos» (inferiores a 1 o 1,5 cm) progresará a enfermedad clínicamente relevante. Por todo ello, se recomienda seguir la misma actitud detallada anteriormente, excepto en los pacientes con alto riesgo de malignidad en los que se practicará PAAF guiada por ecografía de todos los nódulos indicándose la intervención quirúrgica si los datos lo aconsejan.

La gammagrafía tiroidea permite la clasificación de los nódulos, según su capacidad para captar el radioisótopo, en «fríos» o no captantes (80%-85%), isocaptantes (10%-15%) o hipercaptantes (5%-12%). Los tumores malignos suelen ser «fríos», aunque existen carcinomas foliculares isocaptantes o hipercaptantes, pero sólo el 10%-20% de los nódulos «fríos» son malignos y muchas lesiones no neoplásicas y las neoplasias benignas pueden manifestarse también como nódulos fríos y hasta el 35%-8% de los nódulos captantes con ^{99}Tc pertecnetato son malignos. Por ello, en la actualidad no se considera que la gammagrafía sea imprescindible en la valoración de los nódulos tiroideos.

Se ha postulado la utilidad de administrar tratamiento inhibidor de la TSH con levotiroxina en pacientes con nódulos tiroideos para reducir su tamaño. Sin embargo, basados en nuestra propia experiencia y en el desconocimiento de la evolución natural de los nódulos tiroideos (se ha descrito hasta un 87% de nódulos que no crecen, disminuyen o desaparecen tras la primera valoración), nosotros no recomendamos este tratamiento. Metaanálisis de estudios bien diseñados apoyan esta recomendación. Tampoco resulta útil, según nuestra experiencia, la práctica de punciones sucesivas de nódulos que no han sufrido modificaciones clínicas. En cambio, si en el seguimiento de un nódulo tiroideo, con citología previa benigna, aparecen datos sospechosos de malignidad, debe repetirse la ECO-PAAF y el estudio citológico, como exploración previa a la cirugía.

En los nódulos quísticos se utiliza la PAAF o la ECO-PAAF para su diagnóstico y tratamiento, y algunos autores aprovechan el procedimiento para inyectar sustancias esclerosantes como tetraciclina o etanol, en un intento de disminuir las recidivas posteriores. En los últimos años se ha utilizado la inyección de sustancias esclerosantes también para el tratamiento de nódulos sólidos o recidivas locales de cáncer de tiroides. Estas y otras técnicas, como el láser, deben reservarse para casos que no pueden ser sometidos a otro tipo de tratamiento.

En la actualidad, la indicación de la cirugía queda establecida a casos concretos.

Es muy importante disponer de un equipo quirúrgico con experiencia en cirugía de tiroides, con buenos resultados en cuanto a la aparición de complicaciones derivadas de la intervención. Se remitirá para la intervención siempre que el diagnóstico citológico sea malignidad, situación que incluye la «proliferación folicular» (aunque únicamente del 10%-20% de los casos son malignos); si existen signos y/o síntomas de compresión; en los nódulos quísticos o mixtos que recidivan tras dos o más intentos de «vaciamiento» mediante PAAF; en todos los de más de 3,5-4 cm de diámetro y por razones estéticas (en este caso, el paciente debe valorar los riesgos). La técnica quirúrgica de elección, en los nódulos únicos, comprobados mediante la palpación directa en el acto quirúrgico, es la hemitiroidectomía con istmectomía. Las indicadas en el bocio multinodular y en los diferentes carcinomas se detallan en los apartados correspondientes.

En la figura 18-10 se resume la conducta diagnóstica y terapéutica que ha de seguirse ante un nódulo tiroideo.

Pronóstico

Los pacientes con carcinoma tiroideo diferenciado presentan una mortalidad debida al cáncer inferior al 10% a los 10 años, dato que refleja la mejoría del pronóstico de la enfermedad conseguida en las últimas décadas, relacionada con el diagnóstico precoz y la efectividad del tratamiento inicial. No obstante, el 5%-30% de los pacientes desarrolla recurrencias locales o regionales y el 10%-15%, metástasis a distancia. Existen varias aproximaciones para intentar diferenciar a los pacientes con «bajo riesgo» de los de «alto riesgo», en los que se indicaría una terapéutica más agresiva. Todas estas «escalas pronósticas» (EORTC, AGES, MACIS, AMES, DAMES, pTNM) consideran la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, el tamaño y el tipo histológico del tumor y, dentro de este, algunas peculiaridades y la extensión de la enfermedad como los factores que más influyen en su evolución.

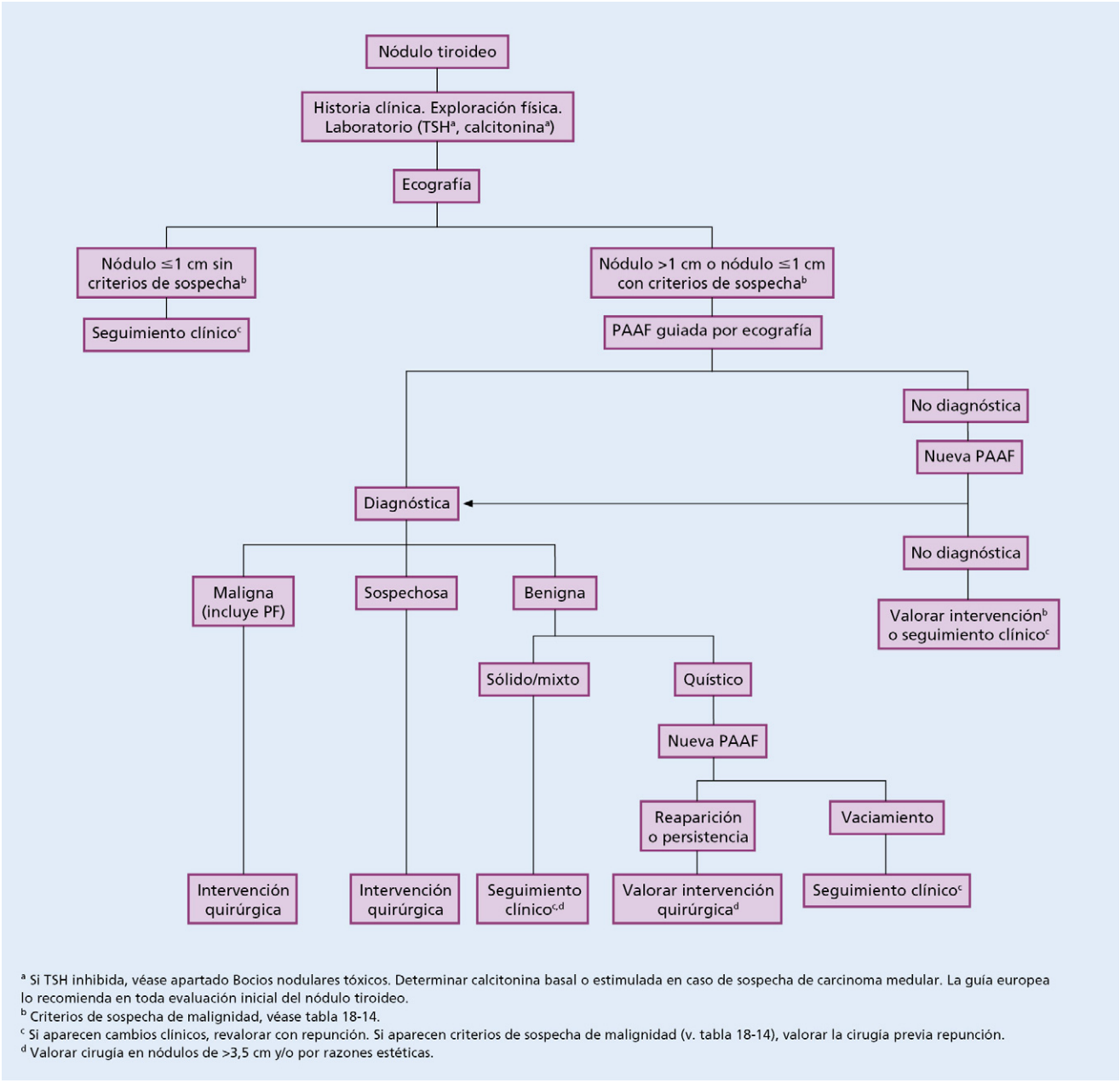
En cualquier caso, estos factores no siempre son independientes (las personas con más edad pueden tener mayor extensión del carcinoma), pueden ser diferentes según las zonas geográficas y, aunque orientativos, no siempre son útiles ante un caso concreto. Se consideran factores de mal pronóstico la edad inferior a 15-16 años o superior a 45, algunos subtipos histológicos del carcinoma papilar (columnar, esclerosante difuso y de células altas) y del folicular (pobremente diferenciado, ampliamente invasivo y, para algunos autores, el carcinoma de células de Hürthle) y la existencia de extensión de la enfermedad fuera de la cápsula tiroidea.

De las diferentes escalas pronósticas, los expertos que han elaborado recientemente el consenso europeo para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides han elegido la sexta y última edición de la clasificación TNM y, de acuerdo con ella, han establecido tres categorías: pacientes con «muy bajo riesgo»: T1N0M0, sin extensión fuera de la cápsula tiroidea; pacientes con «bajo riesgo»: T1N0M0 o T2N0M0 o multifocal T1N0M0, y pacientes con «alto riesgo»: cualquier T_3 y T_4 o cualquier T, N1 o M1. En la tabla 18-15 se recoge la clasificación actual TNM del carcinoma diferenciado de tiroides modificada y se introduce la valoración referida a la edad que, a pesar de no estar aceptada por todos los autores, es un factor pronóstico que se debe considerar.

El carcinoma papilar es el de mejor pronóstico. Los pacientes que fallecen por su causa (menos del 10%) lo hacen en los 10 primeros años de evolución. En cualquier caso, hay que recordar que, en ocasiones, el carcinoma anaplásico puede originarse en una neoplasia papilar.

El pronóstico del carcinoma folicular es peor que el del papilar. Las supervivencias globales a 10 años son del 65%-75%, aunque en las lesiones mínimamente invasivas llega al 86% y no supera el 44% en los tumores más invasivos. El peor pronóstico de este tumor podría estar en relación con la mayor edad de los pacientes y con la extensión,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



[a] Si TSH inhibida, véase apartado Bocios nodulares tóxicos. Determinar calcitonina basal o estimulada en caso de sospecha de carcinoma medular. La guía europea lo recomienda en toda evaluación inicial del nódulo tiroideo.
[b] Criterios de sospecha de malignidad, véase tabla 18-14.
[c] Si aparecen cambios clínicos, revalorar con repunción. Si aparecen criterios de sospecha de malignidad (v. tabla 18-14), valorar la cirugía previa repunción.
[d] Valorar cirugía en nódulos de >3,5 cm y/o por razones estéticas.

Figura 18-10 Algoritmo para la evaluación coste-efectiva de la enfermedad nodular tiroidea. PAAF: punción aspirativa con aguja fina; PF: proliferación folicular; TSH: hormona tirotropa.

mayor en el momento del diagnóstico, más que con la histología en sí misma. El carcinoma anaplásico tiene muy mal pronóstico, con una supervivencia de 6-12 meses.

El pronóstico del carcinoma medular es peor que el del papilar y folicular, pero mucho mejor que el del anaplásico y depende de la precocidad del diagnóstico. La supervivencia es del 80% a los 5 años y del 60% a los 10. En los casos familiares, con la identificación temprana de los portadores de las mutaciones del protooncogén *RET* y la actuación terapéutica en fase de hiperplasia de células C, el pronóstico de estos pacientes ha mejorado enormemente. El carcinoma medular de peor pronóstico es el que forma parte de la MEN-2B.

El pronóstico del linfoma tiroideo depende de su variedad histológica y de la existencia o no de extensión extratiroidea, si bien, en general, presenta una buena respuesta al tratamiento con radioterapia y quimioterapia. La variedad de «células pequeñas» presenta mejor pronóstico.

Tratamiento

Procedimientos quirúrgicos

El tratamiento quirúrgico tiene como finalidad fundamental la exéresis de la totalidad del tejido neoplásico o, si esto no es posible, extirpar la máxima cantidad de tumor. En los carcinomas diferenciados, el tratamiento de elección es la tiroidectomía bilateral total que, en el carcinoma papilar, debería acompañarse de la disección de los ganglios linfáticos del compartimiento central del cuello y, en general, del vaciamiento de las cadenas ganglionares afectadas. Las actitudes más conservadoras, como la hemitiroidectomía, pueden empeorar el pronóstico y dificultan el seguimiento posterior de los pacientes, por lo que únicamente son válidas en los carcinomas papilares unifocales y de tamaño inferior a 1 cm (situación que es muy difícil de documentar sin la práctica de la tiroidectomía total), sin evidencia de metástasis y sin historia previa de exposición a radiación. Cuando se produce el hallazgo casual de un carcinoma diferenciado en un tiroides extirpado

Tabla 18-15 Estadios pronósticos del carcinoma de tiroides

Carcinomas diferenciados			
Pacientes entre 15 y 45 años			
Estadio I	Cualquier T	Cualquier N	M0
Estadio II	Cualquier T	Cualquier N	M1
Pacientes de menos de 15 años o más de 45 años			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1 o T2 o T3	N1a	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1 o T2 o T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Estadio IVB	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1
Carcinomas anaplásicos (a cualquier edad)			
Estadio IV: cualquier T, N, M			
Carcinomas medulares (a cualquier edad)			
Estadio I: T1			
Estadio II: T2-T4			
Estadio III: cualquier T, N1			
Estadio IV: cualquier T y N y M1			

M0: ausencia de metástasis a distancia; M1: Metástasis a distancia; N0: ausencia de adenopatías; N1a: adenopatías metastásicas en el compartimiento cervical VI; N1b: adenopatías metastásicas en cualquier otra localización; T1: tumor primario <2 cm, limitado al tiroides; T2: tumor primario entre 2 y 4 cm, limitado al tiroides; T3: tumor primario >4 cm, limitado al tiroides o cualquier tamaño con mínima extensión extratiroidea; T4a: extensión-invasión extratiroidea (tejido subcutáneo, tráquea, laringe, esófago o recurrente); T4b: extensión-invasión de la fascia prevertebral, carótida o vasos mediastínicos.
Modificado de Pacini F, Schlumberger M, Dralla H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W y The European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006; 154: 787-803.

por otro motivo, se recomienda la reintervención quirúrgica para completar la tiroidectomía (en los 7 días siguientes a la primera intervención), excepto en la situación arriba descrita, en la que se puede optar únicamente por el tratamiento inhibidor de TSH con levotiroxina. La práctica de la biopsia peroperatoria para decidir la extensión de la cirugía puede ser útil en el carcinoma papilar, pero no suele ofrecer más información que la citología en los carcinomas foliculares en los que la malignidad se establece por criterios de invasión capsular y/o vascular.

En el carcinoma medular, incluso en la hiperplasia de células C, se debe practicar siempre la tiroidectomía total. Debido a la alta incidencia (50%) de afección de los ganglios linfáticos del compartimiento central del cuello, se recomienda su disección profiláctica. Siempre se deben revisar los ganglios del compartimiento lateral y, si están afectados, se practicará una linfadenectomía. Algunos autores recomiendan realizar la tiroidectomía profiláctica en todos los familiares portadores de la mutación del protooncogén *RET* entre los 5 y los 7 años de edad. En los pacientes afectados de MEN debe descartarse la existencia de feocromocitoma antes de realizar cualquier acto quirúrgico.

En el carcinoma anaplásico la cirugía suele ser poco útil, pues casi nunca es posible realizar una resección amplia del tumor. Muchas veces resulta necesario practicar intervenciones paliativas. La tiroidectomía no es útil en el tratamiento del linfoma tiroideo. Las complicaciones de la tiroidectomía son poco frecuentes en manos de un cirujano experto y consisten en hemorragias locales, lesiones de los nervios recurrentes e hipoparatiroidismos transitorios y definitivos.

Radioyodo

La capacidad de los carcinomas papilar y folicular, en especial este último, para captar ^{131}I se utiliza en su tratamiento al objeto de realizar la denominada «ablación del resto tiroideo» después de la cirugía y disminuir así las recurrencias locales y aumentar la supervivencia de los pacientes de «alto riesgo». Algunos autores han demostrado los mismos efectos beneficiosos de la «ablación del resto tiroideo» en los pacientes de «bajo riesgo». El tratamiento con ^{131}I destruye los focos microscópicos del tumor y mejora la tasa de recurrencias y probablemente la mortalidad y facilita el seguimiento, especialmente mediante la determinación de tiroglobulina sérica. Para que la terapéutica con ^{131}I sea eficaz, las células foliculares deben estar estimuladas por la TSH (TSH superior a 30-60 μU/mL), situación que se alcanza alrededor de 3 semanas después de practicar la tiroidectomía o a los pocos días de la administración de TRH recombinante humana (TSHrh).

Nosotros, a diferencia de algunos grupos que sólo indican este tratamiento en los pacientes de «alto riesgo», indicamos la administración de radioyodo en todos los pacientes mayores de 6 años de edad con un carcinoma tiroideo diferenciado, a las 3-4 semanas de la tiroidectomía. La única excepción para esta indicación la constituyen los carcinomas papilares unifocales de tamaño inferior a 1 cm.

En la actualidad se cuestiona el valor de la «captación corporal con yodo» (CCI) con finalidad diagnóstica para la estadificación del paciente realizada antes de la ablación tiroidea, por lo que se aconseja efectuar la CCI tras la ablación terapéutica. El radioyodo está contraindicado en el embarazo y se recomienda evitar la gestación hasta 1 año después del tratamiento. Este puede producir sialoadenitis, gastritis y algunas tiroiditis leves y si se administran dosis altas repetidas, en pacientes con metástasis pulmonares, fibrosis pulmonar. El 0,3% de los enfermos tras una dosis acumulada de 0,5-1 Ci desarrolla leucemias. El radioyodo no es útil en los carcinomas anaplásico o medular, ni en el linfoma.

Hormonas tiroideas

En los pacientes intervenidos por carcinoma anaplásico o medular se administra levotiroxina sódica con fines sustitutivos. En las neoplasias diferenciadas, este tratamiento se efectúa además para inhibir la secreción hipofisaria de TSH (para evitar el crecimiento del posible tejido tumoral residual), por lo que las dosis son superiores (200-250 μg/día) y se ajustan para conseguir unas concentraciones de TSH inferiores a 0,1 μU/mL. Este tratamiento inhibidor es imprescindible en pacientes con evidencia de enfermedad persistente. En pacientes de «alto riesgo» con aparente remisión tras tratamiento se recomienda tratamiento inhibidor, al menos, durante 5 años. En pacientes de «bajo riesgo», el riesgo de recurrencia es inferior al 1%, y se puede disminuir la dosis de levotiroxina a la necesaria para alcanzar concentraciones de TSH de entre 0,5 y 1 μU/mL, o incluso inferiores (normales) con el objetivo de minimizar los efectos secundarios de la situación de hipertiroidismo subclínico que debe mantenerse durante toda la vida de estos pacientes.

Otros tratamientos

Los carcinomas tiroideos epiteliales no responden al tratamiento con radioterapia externa, por lo que esta sólo se utiliza con fines paliativos y en las metástasis a distancia. Sí resulta muy útil este tipo de terapéutica, asociada a la quimioterapia, en el tratamiento de los linfomas tiroideos. Los citostáticos, excepto en el linfoma, son también de escasa utilidad. Los inhibidores de las tirosín-cinasas y algunos agentes antiangiogénicos (sorafenib, sinitinib, pazopanib, vandetanib, motesanib) se están utilizando en el tratamiento de carcinomas tiroideos avanzados, dentro de ensayos clínicos controlados, con respuestas parciales, por el momento.

Seguimiento y control evolutivo de los pacientes tratados por carcinoma tiroideo

El seguimiento de estos pacientes debe individualizarse en cada caso y ser realizado siempre por un endocrinólogo experto que coordinará las actuaciones del cirujano, del médico de medicina nuclear y de los otros especialistas necesarios.

En la actualidad se acepta que la determinación de tiroglobulina es el marcador más sensible para detectar la persistencia o recurrencia del carcinoma tiroideo diferenciado, siempre que se realice con un ensayo correcto y en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina circulantes, presentes en el 25% de estos pacientes, y se concede muy escasa

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

importancia a la CCI. Se recomienda realizar la determinación de tiroglobulina mediante ensayos inmunométricos (sensibilidad inferior a 1,0 ng/mL) estandarizados mediante el referente europeo CRM 457. En cualquier caso, la síntesis de la tiroglobulina depende de la TSH y, si esta se encuentra inhibida (por el tratamiento con levotiroxina), puede ser indetectable hasta en el 20% de los pacientes con metástasis ganglionares y en el 5% de los que presentan pequeñas metástasis a distancia, porcentajes que disminuyen al 5% y 1%, respectivamente, si se realiza la determinación con la TSH estimulada. Hasta hace unos años, esta situación (TSH igual o superior a 25-30 mU/L) sólo se podía conseguir retirando la levotiroxina durante 4-6 semanas, actuación que no estaba exenta de inconvenientes. En la actualidad se dispone de TSHrh que, administrada por vía intramuscular a los pacientes tiroidectomizados bajo tratamiento inhibidor, produce elevación de la TSH y de la tiroglobulina. El empleo de la TSHrh (dos administraciones i.m. de 0,9 mg, en días consecutivos) permite evaluar la situación de los pacientes tratados por carcinoma tiroideo diferenciado sin la mayoría de los inconvenientes que presenta la retirada del tratamiento con levotiroxina y con muy buena tolerancia.

En cuanto al diagnóstico por la imagen, la ecografía cervical es el procedimiento que se preconiza para el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides ya que es capaz de detectar adenopatías de 2-3 mm de diámetro y facilita la PAAF para citología y eventual determinación de tiroglobulina en la muestra.

Recientemente, el grupo de cáncer de tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición ha publicado un documento consensuado con el grupo de endocrinología de la Sociedad Española de Medicina Nuclear, la sección de cirugía endocrina de la Asociación Española de Cirujanos y la comisión de hormonas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular que analiza las últimas recomendaciones de las sociedades americana (*American Thyroid Association,* ATA) y europea (*European Thyroid Association,* ETA) sobre el diagnóstico y tratamiento del nódulo y del cáncer diferenciado de tiroides. Este documento resume las recomendaciones de las sociedades citadas y constituye una toma de posición al respecto.

A continuación se exponen las actuaciones principales que, de forma general, seguimos en nuestro grupo y que son similares a las que se recogen en el documento citado anteriormente.

En 3-4 semanas después de la tiroidectomía se efectúa la ablación con ^{131}I, seguida de la CCI. Inmediatamente se inicia el tratamiento con levotiroxina a una dosis de 100-200 mg/día que se ajusta, en controles clínicos y analíticos periódicos (cada 3 meses), hasta conseguir la inhibición deseada de la TSH. Si la primera CCI después de la cirugía y la ablación es negativa, a los 3 meses se determinan T_4 libre, TSH, tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina. A los 6-12 meses del tratamiento inicial (cirugía y ^{131}I) se realiza una ecografía cervical y la determinación de Tg bajo estímulo con TSHrh, estando el paciente en tratamiento con levotiroxina o 4-6 semanas después de su retirada, si no se dispone de TSHrh. Si la tiroglobulina es detectable y la ecografía no muestra tejido tiroideo ni adenopatías, se recomienda realizar, como primer procedimiento para localizar el tejido neoplásico, una radiografía de tórax con el fin de diagnosticar posibles metástasis pulmonares y proceder a su tratamiento (cirugía o ^{131}I). Si se opta por el tratamiento con ^{131}I y el CCI postratamiento es negativo, se practicarán otras técnicas de diagnóstico por imagen (TC, RM, gammagrafía ósea, captación con talio-201, ^{99m}Tc-tetrofosmín, ^{99m}Tc-sestamibi, ^{111}Indio-pentetreótido). La PET con fluorodesoxiglucosa marcada en el estudio de estos pacientes puede localizar tejido tumoral no detectado en otras exploraciones, especialmente adenopatías cervicales.

Si la tiroglobulina bajo tratamiento inhibidor no se detecta y la ecografía es normal, se procederá a la estimulación con TSHrh (o a la retirada de la levotiroxina) y se determinará de nuevo la concentración de tiroglobulina cuando la TSH esté estimulada. Si la tiroglobulina con TSH estimulada resulta superior a 2 mg/L, se seguirá la actitud señalada anteriormente y, si es igual o inferior a esta cifra, se procederá como sigue: si es entre 0,6 y 2,0 mg/L, se realizarán determinaciones periódicas con TSH estimulada y se decidirá según los resultados; si es inferior a 0,5 mg/L, se realizarán controles anuales con exploración cervical (ecografía) y determinaciones de tiroglobulina con TSH inhibida (bajo tratamiento con levotiroxina). Estos controles anuales son los que se recomiendan también si en el control de los 6-12 meses del tratamiento inicial (cirugía y ^{131}I), la Tg estimulada es indetectable y la ecografía cervical, normal.

En pacientes de «bajo riesgo», sin evidencia de enfermedad a los 12 meses, se puede disminuir la dosis de levotiroxina a la necesaria para alcanzar concentraciones de TSH de entre 0,5 y 1 mU/mL, mientras que en los de «alto riesgo», con aparente remisión tras tratamiento, se recomiendan dosis inhibidoras de la TSH, al menos, durante 5 años.

En los pacientes de «muy bajo riesgo», sometidos a tratamiento completo (cirugía y «ablación de restos») puede ser suficiente el seguimiento anual mediante determinaciones de Tg con TSH inhibida o normal y ecografías cervicales. El seguimiento de los pacientes tratados por carcinoma tiroideo diferenciado se debe prolongar de forma indefinida, ya que las recidivas pueden aparecer en cualquier momento. En el carcinoma anaplásico, después de intentar la exéresis del tumor que no suele ser posible, se utiliza la radioterapia externa con doxorrubicina u otros citostáticos como el paclitaxol. Estos tratamientos son paliativos y, si producen mejoría de la enfermedad, esta es siempre transitoria.

En el carcinoma medular debe intentarse siempre la tiroidectomía total con exéresis ganglionar. Como tratamientos coadyuvantes, en los casos en que la cirugía ha sido insuficiente, pueden utilizarse la radioterapia externa y la quimioterapia, que siempre ofrecerán resultados escasos. Para el control evolutivo del carcinoma medular, la determinación de calcitonina plasmática, que se efectuará cada 6-12 meses, es el mejor marcador tumoral, aunque tiene sus limitaciones, ya que puede seguir elevada después de la cirugía hasta en el 50% de los pacientes, según las series. Este hecho puede deberse a la persistencia del tejido tumoral residual, pero en muchos casos no se halla evidencia de la existencia de neoplasia. A pesar de estos casos, las concentraciones elevadas de calcitonina en pacientes que previamente presentaban cifras normales o indetectables son indicativas de metástasis.

Cuando no existe evidencia clínica de enfermedad y la calcitonina es elevada, deben realizarse estudios de localización del tumor, como la TC de cuello y mediastino, la gammagrafía con metayodobencilguanidina y otros. Las determinaciones del antígeno carcinoembrionario también son de utilidad en el seguimiento de estos pacientes ya que, aunque no es un marcador específico, aumenta en presencia de tumor. Ante el diagnóstico de recidiva local o de metástasis a distancia, el tratamiento es siempre la reintervención quirúrgica. En los pacientes con diagnóstico de linfoma tiroideo deben realizarse las exploraciones oportunas para descubrir otras posibles localizaciones del tumor. En estos casos, el tratamiento se basa en la combinación de la radioterapia cervical y la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ball DW. American Thyroid Association guidelines for Management of medullary thyroid cancer: an adult endocrinology perspective. Thyroid 2009; 19: 547-550.

Chougnet C, Brassard M, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger. Molecular targeted therapies for patients with refractory thyroid cancer. Clin Oncol 2010; 22: 448-455.

Cooper DS, Doherty GD, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SL et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 19: 1167-1214.

Gómez Sáez JM. Toma de posición en relación con el protocolo de tratamiento actual del nódulo y cáncer diferenciado de tiroides. Endocrinol Nutr 2010; 57: 370-375.

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006; 154: 787-803.

Enfermedades de las glándulas paratiroides

CAPÍTULO 19

F. Hawkins Carranza, G. Martínez Díaz-Guerra

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

EXPLORACIÓN DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Para el diagnóstico de las enfermedades de las paratiroides es útil determinar las concentraciones séricas de calcio, fósforo y hormona paratiroidea o paratirina (PTH), entre otros parámetros. La determinación de calcio total por autoanalizador es el método más habitual para el diagnóstico inicial de las alteraciones del metabolismo mineral. La calcemia debe determinarse tras ayuno de 12 h y sin aplicación prolongada del torniquete; en un adulto normal, la calcemia total es de 8,5-10,5 mg/dL (2,12-2,62 mmol/L). Esta concentración cambia de forma paralela con la albúmina; debe ser corregida sustrayendo 0,8 mg/dL de la calcemia total por cada 1,0 g/dL que aumenta la concentración de albúmina sérica (superior a 4,0 g/dL) y al contrario. El 45% del calcio circula en forma libre o ionizada (metabólicamente activa). Su concentración es relativamente estable e independiente de las fluctuaciones de las proteínas séricas. La reabsorción tubular de fosfatos (RTP) es superior al 79% en las personas normales. En el hiperparatiroidismo disminuye, mientras que en el hipoparatiroidismo es normal o elevada.

El metabolismo óseo puede estudiarse mediante la determinación sérica de enzimas y proteínas liberadas durante la formación (fosfatasa alcalina total [FA] y ósea, osteocalcina, propéptidos del procolágeno tipo I) o degradación (piridinolinas, telopéptidos derivados del colágeno tipo I) del hueso. En el hiperparatiroidismo primario su aumento refleja la gravedad de la afección. El 60% de la FA circulante es de origen óseo, aumenta en el hiperparatiroidismo y neoplasias no hematológicas asociadas a hipercalcemia. La determinación de estos marcadores únicamente es útil en la investigación clínica. La calciuria de 24 h, con dieta normal, no debe sobrepasar los 250 mg/día (5,9 mmol) en mujeres y los 300 mg/día (7,5 mmol) en varones normales. El AMPc nefrogénico refleja la actividad paratiroidea, siempre que el aclaramiento de creatinina sea superior a 40 mL/min y la dieta sea pobre en calcio. Puede calcularse a partir de la determinación del AMPc plasmático y del total excretado en orina, es normal de 0,34-4,00 nmol/dL de FG y aumenta en el hiperparatiroidismo primario y en algunas neoplasias.

Los métodos inmunorradiométricos (IRMA) de segunda generación para la determinación de la PTH intacta (1-84) también detectan formas truncadas, en particular el fragmento 7-84. Estas formas biológicamente inactivas pueden constituir más del 50% de la PTH circulante en presencia de insuficiencia renal. Se han desarrollado métodos de tercera generación (tipo IRMA y quimioluminiscentes) que no detectan los fragmentos truncados y que en la insuficiencia renal miden con mayor precisión la PTH 1-84. Sin embargo no parece haber diferencia en la sensibilidad diagnóstica entre ambos métodos, para el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario en pacientes con función renal conservada.

La proteína relacionada con la PTH (PTHrp) es un polipéptido de 141 aminoácidos que, al igual que la PTH, estimula la reabsorción tubular proximal de calcio y la producción de AMPc nefrogénico, la fosfaturia y la hipofosfatemia. La PTHrp se produce en el 90% de los pacientes con hipercalcemia maligna y es útil como marcador tumoral para el diagnóstico y monitorización del tratamiento; concentraciones elevadas son predictivas de peor pronóstico.

Las concentraciones séricas normales de $25(OH)D_3$ oscilan de 15 a 50 ng/mL (37,35-124,5 mmol/L) y las de $1,25(OH)_2D_3$, de 20 a 67 pg/mL (48-160,8 pmol/L). La determinación de $25(OH)D_3$ se correlaciona mejor con los depósitos corporales de vitamina D. La de $1,25(OH)_2D_3$ tiene interés en enfermedades que cursen con hipercalcemia secundaria a su producción (sarcoidosis, linfomas) o en la intoxicación por vitamina D. En la tabla 19-1 se detallan las concentraciones de los metabolitos de la vitamina D en diferentes enfermedades.

La prueba de estimulación con PTH 1-34 es útil para diferenciar el hipoparatiroidismo del seudohipoparatiroidismo.

La densitometría ósea es la técnica más utilizada, precisa y sensible para el estudio de la osteopenia. La histomorfometría cuantitativa tras biopsia ósea de cresta ilíaca permite el estudio celular y estructural del hueso. Combinada con la administración de tetraciclinas permite estudiar las bandas de fluorescencia emitidas. Está indicada para el diagnóstico de osteomalacia subclínica y cuando no se ha podido establecer el diagnóstico con otros métodos.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

CONCEPTO

Es una enfermedad producida por alteraciones en las glándulas paratiroides que comportan una secreción inapropiada o elevada de PTH. La secreción sostenida y elevada de PTH produce hipercalcemia, aumento

Tabla 19-1 Concentraciones de los metabolitos de la vitamina D en diferentes enfermedades que cursan con hipercalcemia o hipocalcemia

ENFERMEDAD	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE $25(OH)D_3$	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE $1,25(OH)_2D_3$
Hiperparatiroidismo primario	N	N, A
Tumor sólido maligno	N	D, N
Linfoma	N	D, N, A
Granulomatosis	N	A
Sarcoidosis	N	A durante la hipercalcemia
Intoxicación		
Vitamina D/$25(OH)D_3$	A	N
$1,25(OH)_2D_3$	N	A
Dihidrotaquisterol	N	N
Deficiencia de vitamina D	D	N seguida de D
Hipoparatiroidismo	N	D, N
Seudohipoparatiroidismo	N	D, N
Raquitismo vitamina D dependiente		
Tipo I	N, A	D
Tipo II	N, A	A
Insuficiencia renal	N	D

A: aumentadas; D: disminuidas; N: normales.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la reabsorción tubular de calcio, fosfaturia e incremento de la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$ y estimula la reabsorción ósea. La hipercalcemia resultante es incapaz de suprimir la secreción aumentada de PTH.

EPIDEMIOLOGÍA

Su incidencia ha disminuido a 3-4/100 000/año debido a la mejor nutrición en vitamina D. Suele presentarse en adultos de más de 45 años, en la sexta década y afecta con mayor frecuencia a la mujer (2-3:1). Menos del 10% de los casos son familiares.

ETIOPATOGENIA

En el hiperparatiroidismo primario se produce una alteración de la sensibilidad de un clon anormal de células paratiroideas a las concentraciones séricas de calcio y una secreción excesiva de PTH. No se han descrito mutaciones en el receptor sensor del calcio (CaSR). El oncogén ciclina *D1* está implicado en el 20%-40% de los adenomas paratiroideos. Se han descrito inversiones pericéntricas en el cromosoma 11 que condicionan la recolocación del gen de la PTH en la proximidad del gen ciclina *D1*, para producir activación transcripcional y sobreexpresión de ciclina D1 en el cromosoma 11q13. Esta sobreexpresión conduce al crecimiento de un clon celular con esta anomalía genética. Se han encontrado mutaciones que afectan al *locus* 11q13 (gen *MEN-1*) en el 25% de los casos de hiperparatiroidismo primario esporádico, y en dos tercios de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), que comportan la pérdida de una proteína que actúa como supresor tumoral (MENINA). Para que aparezca el tumor es necesaria una inactivación completa bialélica. Otras anomalías genéticas, asociadas especialmente al carcinoma paratiroideo, incluyen deleciones del gen del retinoblastoma, del gen *p53* y mutaciones inactivadoras del gen *HRPT2*.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El hallazgo más frecuente es la presencia de uno (75%-80%) o más (2%-4%) adenomas benignos paratiroideos. Pueden tener una localización ectópica, además de intratiroideos, en el mediastino superior y el timo. En el 15%-20% se descubre hiperplasia difusa de las 4 glándulas. En los pacientes con hiperplasia paratiroidea debe sospecharse la asociación con síndromes de herencia familiar, como los MEN tipo 1 y 2a. Los adenomas únicos suelen localizarse en una paratiroides inferior. Estos tumores, de color marrón oscuro, suelen estar encapsulados, pesan 0,2-2 g (pueden llegar a 10-20 g) y están formados por un grupo homogéneo de células principales. La diferenciación entre hiperplasia y adenoma plantea dificultades y requiere la extirpación de al menos dos glándulas. Si ambas presentan aumento de peso, el diagnóstico más probable es de hiperplasia; si sólo una está afectada, suele tratarse de un adenoma. En menos del 0,5%, el tumor es un carcinoma paratiroideo, que suele tener un crecimiento lento y metastatizar por vía linfática.

CUADRO CLÍNICO

Antes, los pacientes presentaban osteítis fibrosa quística y litiasis renal. Actualmente más del 80% de los casos son asintomáticos. El hiperparatiroidismo primario es la primera causa de hipercalcemia en la población general y la segunda, después de la tumoral, en los pacientes hospitalizados.

Las manifestaciones inespecíficas secundarias a la hipercalcemia que pueden presentar los pacientes se recogen en la tabla 19-2.

La litiasis renal (cálculos de oxalato o fosfato cálcico o mixtos), que ocurre en el 15%-20% de los pacientes, sigue siendo la complicación más frecuente. Del 2% al 5% de los pacientes con litiasis renal padecen hiperparatiroidismo; esta cifra llega al 5%-10% si es recidivante. Puede haber nefrocalcinosis. La repercusión renal inicial de la enfermedad suele ser la incapacidad tubular para concentrar la orina y posterior hipostenuria. Puede existir acidosis hiperclorémica, aminoaciduria, glucosuria y fosfaturia. La hipercalciuria, presente hasta en el 40% no se asocia necesariamente a litiasis renal. Esto confirma que la excreción urinaria de calcio es sólo uno de los factores de riesgo implicados en la litogénesis. El aumento en las concentraciones de $1,25(OH)_2D_3$ podría favorecer el desarrollo de hipercalciuria.

Tabla 19-2 Repercusiones sistémicas de la hipercalcemia

Neuromusculares y psiquiátricas
Astenia
Depresión
Confusión, letargia, somnolencia, pesadillas
Irritabilidad, trastornos emocionales
Hipotonía, reflejos osteotendinosos disminuidos
Estupor, coma
Renales
Poliuria, polidipsia, nicturia
Nefrocalcinosis
Nefrolitiasis
Insuficiencia renal
Gastrointestinales
Anorexia, náuseas, vómitos
Estreñimiento
Úlcera péptica
Pancreatitis
Cardiovasculares
Hipertensión arterial
Acortamiento del intervalo QT
Depósito de calcio en las arterias coronarias, miocardio y válvulas
Mayor sensibilidad a los digitálicos

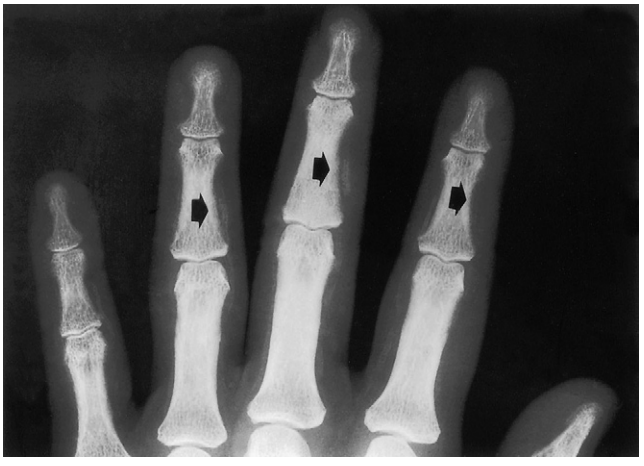


Figura 19-1 Reabsorción subperióstica en falanges medias del 2.°, 3.° y 4.° dedo *(flechas)* en el hiperparatiroidismo primario.

La frecuencia de lesiones radiológicas específicas del hiperparatiroidismo primario ha disminuido a menos del 2%. En la actualidad la afección ósea más frecuente es una osteopenia difusa densitométrica. Los pacientes con osteítis fibrosa quística suelen tener adenomas mayores, hipercalcemia acusada y clínica ósea grave y progresiva, con dolores locales o difusos. La imagen radiológica más frecuente es la reabsorción o erosión subperióstica en las falanges medias de las manos (fig. 19-1), sobre todo en su lado radial. Se observan erosiones y destrucción de las falanges terminales, en el tercio distal de la clavícula, la sínfisis del pubis y las articulaciones sacroilíacas. En el cráneo los cambios erosivos confieren el aspecto moteado «en sal y pimienta» (fig. 19-2). Las lesiones locales destructivas óseas con apariencia quística pueden ser tumores pardos y quistes óseos verdaderos. Estos no desaparecen tras la paratiroidectomía, mientras que los tumores pardos llegan a desaparecer. Rara vez existe osteosclerosis, que es mucho más frecuente en el hiperparatiroidismo secundario. La disminución o desaparición de la lámina dura dentaria es frecuente

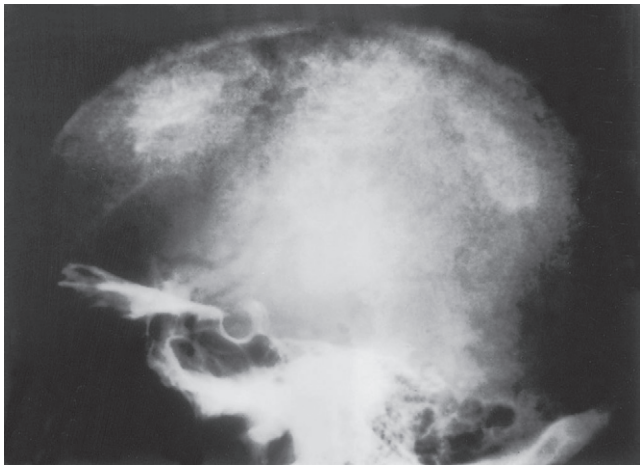


Figura 19-2 Cráneo «en sal y pimienta» en un paciente afectado de hiperparatiroidismo.

y casi nunca revierte con la cirugía del adenoma. Puede haber calcificación del cartílago articular, especialmente en rodillas y muñecas (condrocalcinosis).

La densitometría ósea confirma la pérdida ósea (efecto catabólico de la PTH) que afecta al hueso cortical (1/3 distal del radio). Por el efecto en parte anabólico de la PTH, la desmineralización del hueso trabecular (columna lumbar) suele ser menor. Sin embargo, el 15% puede presentar osteopenia vertebral en el momento del diagnóstico. La densidad ósea de cadera suele presentar valores intermedios entre el hueso cortical y trabecular. La histomorfometría confirma adelgazamiento cortical y patrón de remodelado óseo acelerado, mientras que el hueso trabecular está conservado. La tasa de fracturas está aumentada en algunas series. Tras la paratiroidectomía puede observarse recuperación de la densidad ósea lumbar y de cadera, y con el tiempo, del radio distal.

El 70%-80% de los pacientes presenta astenia y fatigabilidad que se manifiestan sobre todo en la musculatura proximal de las extremidades inferiores. En los pacientes con mayor tiempo de evolución y gravedad, en la exploración se descubre hipotonía proximal simétrica, atrofia muscular, hiperreflexia y fasciculaciones. La biopsia demuestra atrofia de fibras musculares del tipo II y fenómenos de denervación y el electromiograma puede mostrar potenciales polifásicos de alta amplitud/larga duración o potenciales de unidad motora de baja amplitud. Las velocidades de conducción motora y sensitiva son normales. Pueden existir ansiedad, depresión y alteraciones cognitivas, y más adelante confusión, irritabilidad emocional, fallos en la memoria y, en ocasiones, psicosis. Pueden aparecer letargia, somnolencia, estupor y coma, especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes son anorexia, náuseas y vómitos, y los pacientes de larga evolución pueden presentar estreñimiento y atonía gástrica. No se ha establecido una clara asociación con la ulcera péptica y la pancreatitis, cuyas incidencias del 10% y 1,5% respectivamente, son similares a las de la población general. Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado no están aumentadas. El déficit de vitamina D agrava las manifestaciones bioquímicas.

Puede haber calcificaciones miocárdicas y en válvulas mitral y aórtica, e hipertrofia ventricular izquierda que puede mejorar con la paratiroidectomía. La prevalencia de hipertensión arterial parece estar aumentada, pero su relación causal con la enfermedad no se ha establecido y la paratiroidectomía no la resuelve. La hipercalcemia grave puede provocar arritmias. El electrocardiograma puede mostrar acortamiento de QT, prolongación del ST, ensanchamiento de las ondas T y bloqueos esporádicos de primer grado. Se ha descrito engrosamiento de la carótida en relación con el grado de hipercalcemia. Los pacientes con hipercalcemia grave tienen mayor riesgo de mortalidad cardiovascular.

El 7,5%-18% de los pacientes presenta condrocalcinosis o seudogota, con mayor frecuencia en la rodilla. A menudo existe hiperuricemia y pueden coexistir condrocalcinosis y gota. Son relativamente frecuentes las lesiones articulares y periarticulares del tipo osteoartritis degenerativa y avulsiones de los tendones. Se han descrito fracturas subcondrales cerca de las articulaciones, sinovitis atraumáticas, periartritis calcificante y calcificaciones ectópicas. La queratopatía en banda se caracteriza por la precipitación de cristales de calcio y fosfato en la córnea. Su precipitación en la piel puede producir, raramente, necrosis dérmica.

Tras la intervención quirúrgica se produce recuperación parcial de la masa ósea (hasta un 10%-12% en cadera y columna) en el primer año y los episodios de litiasis renal y las manifestaciones psiquiátricas suelen remitir.

En neonatos existe una forma rara de la enfermedad, con adenomas en el 60% de los casos y existencia de herencia de mutaciones en los dos alelos. En los casos más leves se manifiesta con debilidad, anorexia e irritabilidad, y en los graves (con hipercalcemia superior a 15 mg/dL [3,75 mmol/L]) es necesario practicar la paratiroidectomía con carácter urgente.

Durante el embarazo existe riesgo para la madre y el feto, con mayor incidencia de abortos espontáneos y morbimortalidad perinatal. En las formas graves se recomienda la paratiroidectomía en el segundo trimestre y en las leves, el seguimiento médico.

Una situación especial es la de una crisis paratiroidea que cursa con hipercalcemia, a menudo superior a 16 mg/dL (4 mmol/L), anorexia, náuseas, poliuria, fiebre, deshidratación acusada, insuficiencia renal y obnubilación progresiva hasta llegar al coma profundo. Su causa no se conoce y suele observarse en pacientes con concentraciones de PTH muy elevadas, edad avanzada, sintomáticos, inmovilizados y con deterioro de la función renal. Puede aparecer en el contexto de una enfermedad intercurrente, tras infarto de un adenoma o en el carcinoma paratiroideo. Exige rápida corrección de volumen y de la hipercalcemia, seguidas de paratiroidectomía.

Los pacientes afectados por el denominado hiperparatiroidismo primario «normocalcémico» presentan concentraciones de PTH aumentadas y normocalcemia (calcio ionizado normal) sin una causa evidente de hiperparatiroidismo. Un déficit asociado de vitamina D podría enmascarar la hipercalcemia. Estos pacientes progresan a hipercalcemia en el 19% de los casos, y el 40% desarrolla litiasis renal, hipercalciuria marcada y pérdida ósea con fracturas.

Los síndromes con predisposición familiar para el desarrollo de hiperparatiroidismo primario incluyen las MEN tipo 1 y 2 el hiperparatiroidismo primario asociado a tumor mandibular y las formas de hiperparatiroidismo familiar aislado. En el MEN-1 hay predisposición a presentar tumores paratiroideos (los más frecuentes), pancreáticos e hipofisarios. La prevalencia de la mutación de MEN-1 se estima en un 70% en las formas familiares y en un 7% en las esporádicas. El MEN-2a es otro trastorno autosómico dominante, que en el 95% de sus formas familiares presenta una mutación del gen *RET*. En estos pacientes suele haber carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. En el hiperparatiroidismo asociado a tumor mandibular, la herencia es autosómica dominante y está aumentado el riesgo de cáncer paratiroideo (10%-15% de los casos). Se asocian lesiones renales (quistes, hamartomas) y fibromas osificantes de mandíbula y maxilar. En el 70% de los casos hay mutaciones en el gen *HRPT2* que ocasionan inactivación del producto de este gen, la parafibromina. El hiperparatiroidismo aislado familiar incluye síndromes familiares con test genéticos negativos para MEN-1 y MEN-2 y para alteraciones del receptor sensor del calcio (CaSR). Cursa con enfermedad multiglandular paratiroidea, cáncer de paratiroides y la hipercalcemia suele comenzar antes de los 20 años.

DIAGNÓSTICO

El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia. El diagnóstico se basa en la existencia de hipercalcemia y PTH elevada. La hipercalcemia puede ser persistente o intermitente y debe confirmarse en dos determinaciones. En los pacientes asintomáticos, la calcemia no suele ser superior a 1 mg/dL (0,25 mmol/L) por encima del límite superior de la normalidad.

La determinación de PTH sérica sirve para establecer el diagnóstico diferencial, estando elevada en un 75%-80% de los casos, frente a

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la hipercalcemia maligna y otras (con la excepción de la toma de litio, diuréticos y de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar) en los que tiende a mostrar valores bajos. En menos del 10% de los casos, la PTH puede encontrarse en el límite superior de la normalidad, pero inapropiadamente alta. La determinación de calcio ionizado se debe realizar si existen dudas acerca de la existencia de hipercalcemia. El fósforo se sitúa en el límite inferior a la normalidad, pero sólo está bajo en el 25% de los casos y puede existir hiperuricemia. La fosfatasa alcalina sérica se encuentra en el intervalo normal-alto. Aumentan los marcadores séricos de formación (FA ósea, osteocalcina) y de resorción óseas (telopéptidos *C*-terminal y *N*-terminal del colágeno I). El 30% de los hiperparatiroidismos primarios presenta hipercalciuria (superior a 250 mg/24 h en mujeres y más de 300 mg/24 h en varones). Las concentraciones séricas de $1,25(OH)_2D_3$ se encuentran aumentadas en el 25% de los casos, mientras que las de $25(OH)D_3$ están normales-bajas, por el efecto de la PTH sobre la 1-α-hidroxilasa renal. La concentración urinaria de AMPc nefrogénico está elevada en más del 90% de los pacientes. La reabsorción subperióstica y otros datos radiológicos típicos están presentes en el 8%-10% de los casos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe excluirse la terapia con litio y diuréticos tiazídicos. Para evitar su interferencia es necesario suspender estos tratamientos y monitorizar la calcemia durante 3-6 meses. El 10%-20% de los pacientes en tratamiento con litio puede desarrollar hipercalcemia e hipocalciuria y algunos PTH elevada, por mecanismos no conocidos, por lo que se postula la existencia de una insensibilización del CaSR. Hay que considerar la *hipercalcemia hipocalciúrica familiar* (HHF), de herencia autosómica dominante y causada por una mutación inactivante del gen del CaSR en las células paratiroideas y renales que ocasiona que la inhibición de la secreción de PTH requiera mayores concentraciones de calcemia. Los afectados por esta entidad suelen tener historia familiar de hipercalcemia asintomática, tienden a ser más jóvenes, con hipercalcemia leve y antecedentes de esta, PTH sérica normal o ligeramente elevada y un cociente aclaramiento de calcio urinario/aclaramiento de creatinina inferior a 0,01. Suelen estar asintomáticos o presentar síntomas inespecíficos de hipercalcemia leve. La incidencia de osteopenia y nefrolitiasis no está incrementada.

El análisis de la mutación del CaSR puede ser útil, pero tal vez no se detecten alteraciones en el 10-30% de los casos. La cirugía no es efectiva en la HHF. En la tabla 19-3 se describen datos para el diagnóstico diferencial entre hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia humoral maligna e hipercalcemia neoplásica por osteólisis local. Los niños con hipercalcemia, condrodisplasia metafisaria y talla baja (enfermedad de Janssen) suelen tener concentraciones indetectables de PTH sérica, hipofosforemia y con frecuencia lesiones quísticas reabsortivas. La causa de la hipercalcemia maligna suele ser la producción de PTHrp por el tumor, por lo que las concentraciones de PTH sérica son normales; la secreción de esta última por la neoplasia es excepcional. En la seudohipercalcemia, el calcio total está elevado y el ionizado es normal. Este cuadro es un hallazgo en pacientes con elevación de la albúmina sérica, enfermedades con trombocitopenia, paraproteinemias y mielomas.

DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN

Un cirujano experto identifica los adenomas paratiroideos en el 90% de los casos. La utilización de técnicas de imagen para la localización preoperatoria del adenoma no es imprescindible, salvo en la paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI) y en el hiperparatiroidismo persistente o recidivante. En los pacientes con afección uniglandular, la PMI es el procedimiento de elección. Puede combinarse con la medición intraoperatoria de las concentraciones de PTH, y se considera que una disminución del 50% implica exéresis curativa.

Entre los métodos de localización no invasivos se encuentran la administración de ^{99}Tc sestamibi (asociado o no a SPECT), la ecografía, la TC y la RM. La más utilizada inicialmente es el ^{99}Tc sestamibi, con sensibilidad del 80%. Se basa en el mayor tiempo de retención del isótopo en la paratiroides anormal que en el tejido tiroideo, y permite visualizar la región cervical y mediastínica. Su combinación con la ecografía hace posible una buena identificación de las paratiroides cervicales. En algunos centros, la ecografía de alta resolución es la primera técnica recomendada. Puede combinarse con la punción-aspiración mediante aguja fina, para estudio citológico o de PTH del material obtenido. Mediante RM se visualizan bien los adenomas en el cuello y el mediastino en el 65%, y con la TC, los adenomas retroesofágicos, retrotraqueales y mediastínicos. El valor predictivo aislado de estas técnicas oscila del 40% al 80%, por lo que existe tendencia a exigir dos exploraciones positivas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección y curativo es la paratiroidectomía. En los pacientes asintomáticos es aceptable la vigilancia y/o el tratamiento médico siempre que el riesgo de desarrollar complicaciones sea bajo. Se recomienda el tratamiento quirúrgico en cualquiera de las siguientes situaciones: 1) calcemia 1 mg/dL (0,25 mmol/L) o más, por encima del límite superior de normalidad; 2) reducción en el aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min/1,73 m^2; 3) densidad mineral ósea en cadera, columna lumbar o radio distal inferior a −2,5 desviaciones estándar respecto a los valores de referencia (*T-score* inferior a −2,5) o la presencia de fractura por fragilidad; 4) edad inferior a 50 años, y 5) pacientes en los que no es posible el seguimiento. En los enfermos que no reúnen estos criterios se recomienda seguimiento con determinación del calcio sérico y aclaramiento de creatinina anualmente y densitometría ósea cada 1-2 años. Se ha comprobado que algunos casos asintomáticos presentan a los 8-10 años disminución de la densidad ósea cortical en 1/3 distal de radio y en cadera, y que a los 10-15 años el 40% de los seguidos muestran ya criterios para la cirugía.

Tabla 19-3 Diferencias bioquímicas entre el hiperparatiroidismo primario, la hipercalcemia maligna y la hipercalcemia por osteólisis local

	HIPERPARATIROIDISMO	HIPERCALCEMIA MALIGNA	HIPERCALCEMIA POR OSTEÓLISIS LOCAL
Hipofosfatemia	+	+	−
Fosfaturia	+	+	−
Aumento reabsorción tubular de calcio	+	+	−
Hipercalciuria	−/+	+	+
Aumento de $1,25(OH)_2D_3$	−/+	−[c]	−
Aumento de la PTH sérica	+	−	−
Aumento de la PTHrp sérica	−	+[d]	−

[a]Carcinomas de células escamosas, renal, ovario, vejiga, endometrio y de mama.
[b]Mieloma múltiple, carcinoma de mama, linfoma.
[c]Inhibida excepto en el linfoma, donde con frecuencia está elevada.
[d]Aumentada en el 80% de los casos, la mayoría tumores sólidos.
PTH: hormona paratiroidea; PTHrp: proteína relacionada con la PTH.

Tratamiento quirúrgico

La técnica más utilizada es la cervicotomía con exploración bilateral del cuello para identificación de las cuatro glándulas y extirpación del adenoma, efectuando al mismo tiempo biopsia de las otras tres para confirmar su normalidad. En caso de hiperplasia puede realizarse paratiroidectomía subtotal con extirpación de tres y la mitad de la cuarta, o bien paratiroidectomía total combinada con autoinjerto inmediato. La paratiroidectomía subtotal tiene una recidiva o persistencia de la enfermedad del 11%-13% y de hipoparatiroidismo permanente del 5%-15%; por ello, en algunos centros se practica el autotrasplante paratiroideo en los músculos del antebrazo. Está indicado especialmente en la hiperplasia paratiroidea familiar, con recidivas del 50% a los 10 años de la paratiroidectomía subtotal.

Como complicaciones quirúrgicas puede aparecer hipocalcemia transitoria, que remite espontáneamente y que puede prolongarse en los casos con gran afección ósea, en los que el calcio y el fósforo se depositan rápidamente en los huesos tras la paratiroidectomía *(síndrome del hueso hambriento)*. Otras complicaciones más graves, como el hipoparatiroidismo permanente y lesiones de los nervios recurrentes, se describen en menos del 1% y el 4% de los casos.

La paratiroidectomía mínimamente invasiva se realiza con anestesia local y presenta menor morbilidad operatoria y tiempo de intervención, pero exige la identificación previa del adenoma. Puede combinarse con sondas intraoperatorias de radiación gamma para la detección de tejido paratiroideo marcado previamente con mibi-tecnecio. En un paciente intervenido, la persistencia de concentraciones elevadas de PTH, con normocalcemia obliga a su vigilancia hasta su normalización o diagnóstico de recidiva (en el 3%-7%); en estos casos se han descrito complicaciones cardiovasculares. Debe descartarse entonces síndrome del hueso hambriento, deficiencia de vitamina D, nefrolitiasis hipercalciúrica, una menor sensibilidad periférica a la PTH y deficiencia de magnesio.

Tratamiento médico

Cuando se decide el seguimiento sin cirugía se recomienda actividad física adecuada e ingesta moderada de calcio (1000 mg/día), siempre que la $1,25(OH)_2D_3$ no esté aumentada. Debe evitarse el uso de tiazidas y litio, así como el reposo prolongado. Los estrógenos producen un descenso moderado de la calcemia, sin modificar la PTH, con efecto positivo sobre la masa ósea. Ofrecen una alternativa en mujeres posmenopáusicas que rechazan la paratiroidectomía o presentan formas asintomáticas, con indicación adicional para la terapia hormonal sustitutiva. Los riesgos de esta terapia limitan su uso.

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM), con efecto sobre la hipercalcemia similar a los estrógenos, que reduce la calcemia en cerca de 0,5 mg/dL en 1-2 meses, sin modificar las concentraciones de PTH.

Los bisfosfonatos inhiben la actividad osteoclástica y se consideran fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipercalcemia grave de cualquier origen (tabla 19-4). Los empleados más habitualmente son pamidronato y zoledronato. Tras su administración intravenosa, la calcemia se normaliza en 2-3 días y su efecto puede mantenerse durante semanas o meses. En el hiperparatiroidismo primario asintomático, el alendronato y el risedronato aumentan la masa ósea, disminuyen los marcadores del remodelado óseo y ligeramente la calcemia, pero no modifican la PTH. Están indicados en pacientes con osteopenia y riesgo elevado de fracturas.

La calcitonina posee efecto antirresortivo más lento, menos potente y limitado a pocos días, aunque puede presentar la ventaja de su efecto analgésico.

Los fosfatos por vía oral pueden reducir la hipercalcemia en 0,5 a 1 mg/dL (0,125-0,25 mmol/L) y se han utilizado en pacientes con función renal normal (500 mg, 3-4 dosis/día). Actúan interfiriendo la absorción intestinal de calcio e inhibiendo la resorción ósea y la producción renal de $1,25(OH)_2D_3$. Son poco utilizados, por el riesgo de calcificaciones ectópicas y su mala tolerancia gastrointestinal.

Los calciomiméticos actúan mediante sensibilización del receptor sensor del calcio y favorecen su entrada al interior de la célula paratiroidea e inhiben la secreción de PTH. De ellos, el cinacalcet disminuye las concentraciones séricas de calcio y PTH, sin modificar la densidad ósea ni la calciuria.

Tabla 19-4 Medidas terapéuticas en las hipercalcemias graves

FÁRMACO	DOSIS/VÍA	COMENTARIOS
Suero salino isotónico	1-2 L/h, i.v. inicialmente y ajustar según necesidades	Vigilar función cardiopulmonar
Furosemida	20-80 mg/2-4 h, i.v.	Vigilar electrólitos
Calcitonina de salmón	4-8 UI/kg cada 6-12 h, s.c.	Analgesia Taquifilaxia Efectividad baja
Prednisona/ metilprednisolona	20 mg/6-8 h, p.o. o i.v.	Elección en granulomas e intoxicaciones vitamina D
Pamidronato	30-90 mg/infusión 4 h/1-3 semanas	Fiebre, hipocalcemia, hipofosforemia
Zoledronato	4-8 mg/infusión 15 min/2-4 semanas	Fiebre, hipocalcemia, hipofosforemia
Nitrato de galio	200 mg/m^2 superficie corporal y día; infusión 24 h/5 días	Vigilar Cr, PO_4 y análisis de sangre
Mitramicina	15-25 µg/kg cada infusión; 4 h/2-4 días	Tóxico hepático, renal y medular

En los casos de hipercalcemia grave sintomática o cuando la calcemia sea superior a 14 mg/100 mL se indicará tratamiento urgente hasta la intervención, mediante hidratación adecuada con suero salino isotónico (2-4 L/día) y bisfosfonatos intravenosos (pamidronato 60-90 mg o zoledronato 4 mg). Si no hay respuesta, deben sospecharse otras causas de hipercalcemia (intoxicación por vitamina D, linfomas, sarcoidosis), y/o considerar asociar glucocorticoides.

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

CONCEPTO

La hipocalcemia de cualquier causa estimula la secreción de PTH y, cuando es crónica y sostenida, estimula también el crecimiento glandular. Se produce así el denominado hiperparatiroidismo secundario, que habitualmente se corrige al tratar la causa responsable de la hipocalcemia.

FISIOPATOLOGÍA

El hiperparatiroidismo secundario se debe a la respuesta de las paratiroides al descenso del calcio sérico que intenta ser compensatoria. La calcemia suele estar dentro de la normalidad o ser baja. Cualquiera de los órganos diana de la homeostasis del calcio puede alterarse y originar esta enfermedad (tabla 19-5).

En la insuficiencia renal, a medida que desciende el filtrado glomerular disminuye la filtración de fosfatos y aumenta su concentración plasmática. La hiperfosfatemia subclínica, cuando el FGR es inferior a 30 mL/min, constituye la causa principal de hiperparatiroidismo secundario. El fósforo induce secreción de PTH por estimulación directa de la glándula paratiroidea, por hipocalcemia por precipitación del calcio como PO_4HCa y por estimulación del factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23) que provoca una inhibición grave de la 1-α-hidroxilasa renal, lo que reduce las concentraciones de 1,25 dihidroxivitamina D_3. Se llega así a una relativa resistencia a la vitamina D_3 por disminución de sus receptores en las glándulas paratiroideas. Las paratiroides sufren hiperplasia difusa y posteriormente crecimiento monoclonal con formación de nódulos. Esta evolución del tamaño glandular suele ser paralela a las concentraciones de PTH.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 19-5 Condiciones clínicas más frecuentemente asociadas con hiperparatiroidismo secundario y terciario

Insuficiencia renal crónica
Deficiencia de calcio y/o vitamina D
Ingesta inadecuada
Alteraciones congénitas del metabolismo de la vitamina D (raquitismo vitamina D dependiente tipo I y II)
Disminución de la absorción: celiaquía, cirugía bariátrica, posgastrectomía, trastornos hepatobiliares, síndromes de malabsorción
Fármacos que interfieren la secreción de PTH (litio) o con el metabolismo de la vitamina D (barbitúricos, colestiramina) o que inhiben la resorción ósea: bisfosfonatos
Hiperfosfatemia
Hipomagnesemia grave
Seudohipoparatiroidismo

CUADRO CLÍNICO

El hiperparatiroidismo secundario es la primera causa de osteodistrofia renal y enfermedad ósea. Inicialmente es asintomático, aunque en su evolución posterior puede aparecer dolor osteoarticular, deformaciones óseas y fracturas. La osteítis fibrosa quística es una manifestación del elevado recambio óseo, mientras que la más frecuente, la enfermedad adinámica ósea, se asocia a bajo remodelado. El infrecuente síndrome de calcifilaxia se debe a la calcificación vascular de la túnica media de las arterias periféricas que puede llevar a la necrosis de la piel en piernas y nalgas, sobre todo en pacientes urémicos.

Los depósitos de calcio en conjuntiva pueden ocasionar el llamado ojo rojo. Pueden presentarse cuadros de seudogota y también calcificaciones cutáneas. La calcificación difusa de la túnica media arterial se denomina *esclerosis de Mönckeberg*. Rara vez estos depósitos tienen la forma de calcinosis tumoral y pueden afectar a tejidos blandos y órganos. Puede aparecer sintomatología de hipocalcemia si la secreción de PTH no es capaz de mantener la calcemia normal, y también osteomalacia con hueso desmineralizado si la deficiencia de vitamina D es muy grave.

TRATAMIENTO

Debe iniciarse en cuanto el aclaramiento de creatinina sea inferior a 60 ml/min y 1,73 m^2, con mantenimiento de los valores de calcio y fósforo en los intervalos recomendados. La dieta debe ser restrictiva en fósforo y se usarán quelantes del fosfato (acetato de calcio, sevelámero o lantano). Sólo con la dieta restrictiva (800-1000 mg/día) es difícil conseguir buenos resultados, ya que el fósforo se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos. La dieta elevada en proteínas y baja en fósforo se ha relacionado con una mayor supervivencia de estos pacientes. El carbonato y el acetato de calcio actúan para formar precipitados intestinales no absorbibles con el fósforo de la dieta. Su administración está contraindicada si la calcemia es superior a 10,5 mg/dL. El acetato de calcio es doblemente potente e induce menos hipercalcemia (contiene 169 mg de calcio elemento frente a 200-600 mg del carbonato). El sevelámero (resina) actúa mediante la formación de un polímero catiónico que liga el fósforo dietético a través de intercambio iónico, con menor incidencia de hipercalcemia, reduce los LDL y se asocia a menos calcificaciones de las arterias coronarias. El carbonato de lantano es un nuevo quelante del fósforo, bien tolerado. Se puede recurrir a la combinación de dos de los mencionados, si es necesario.

La deficiencia de vitamina D es frecuente en estos pacientes, por lo que debe conseguirse la normalización de las concentraciones de 25 hidroxivitamina D_3, cuando es inferior a 30 ng/mL. Además del ergocalciferol, pueden utilizarse otros compuestos activos orales como el calcitriol, o análogos como el paricalcitol o el doxercalciferol (producen menos hipercalcemia e hiperfosforemia). En los pacientes en diálisis, el uso intermitente i.v. de calcitriol puede ser más efectivo que la vía oral.

Recientemente se han introducido los calcimiméticos. El cinacalcet aumenta la sensibilidad al calcio de sus receptores en la glándula paratiroidea, frena la secreción de PTH y reduce el calcio y el fósforo séricos. Finalmente, cuando el tratamiento médico no es eficaz puede recurrirse a la paratiroidectomía subtotal o total con autotrasplante, que está indicada especialmente en presencia de calciofilaxis, prurito resistente, osteopatía avanzada y concentraciones de PTH muy elevadas.

HIPOPARATIROIDISMO

CONCEPTO

El hipoparatiroidismo engloba un grupo de enfermedades con déficit en la síntesis o secreción de PTH que condiciona la disminución de la calcemia. Cuando la alteración no radica en la secreción de PTH, sino en una resistencia de los órganos periféricos a su acción, el cuadro se denomina seudohipoparatiroidismo.

ETIOPATOGENIA

Sus causas pueden clasificarse en: 1) anomalías en el desarrollo de las glándulas paratiroides asociadas o no a otras malformaciones; 2) destrucción o infiltración de las paratiroides; 3) alteración en la síntesis o secreción de PTH, y 4) resistencia a la acción de la PTH en los tejidos periféricos (tabla 19-6).

FISIOPATOLOGÍA

La disminución de la PTH produce hipocalcemia por disminución de la absorción intestinal de calcio, de la reabsorción ósea y de la reabsorción tubular de calcio. La producción de AMPc nefrogénico y la

Tabla 19-6 Clasificación patogénica del hipoparatiroidismo

Anomalías en el desarrollo de las glándulas paratiroides
Hipoparatiroidismo aislado
Ligado al cromosoma X
Autosómico recesivo
Síndrome de DiGeorge
Síndrome velocardiofacial
Síndrome de Barakat
Asociado a talla baja, retraso mental y crisis convulsivas
Síndrome de Sanjat-Sakati
Síndrome de Kenny-Caffey tipo I
Neuromiopatías mitocondriales
Síndrome de Kearns-Sayre
Síndrome de Pearson
Deficiencia de deshidrogenasa del hidroxiacil-CoA de cadena larga
Destrucción de las glándulas paratiroides
Secundaria a intervención quirúrgica
Autoinmunitaria
Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1
Posradiación
Por infiltración: neoplasia, granulomas, hierro, cobre
Alteración en la producción o secreción de PTH
Primaria
Mutaciones activadoras del gen del receptor sensor de calcio
Mutaciones del gen de prepro-PTH
Secundaria
Anticuerpos activadores de receptor sensor de calcio
Hiperparatiroidismo materno
Hipomagnesemia
Resistencia periférica a la PTH
Seudohipoparatiroidismo
Hipomagnesemia

excreción urinaria de fósforo se hallan disminuidas, por lo que se produce hiperfosforemia y la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$ es defectuosa.

CUADRO CLÍNICO

Los signos y síntomas derivados de la hipocalcemia constituyen las manifestaciones principales del hipoparatiroidismo. Los síntomas de hipocalcemia aguda son tetania latente o clínica, papiledema y crisis convulsivas. En la hipocalcemia crónica predominan las alteraciones dentales y ectodérmicas, las cataratas, la calcificación de los ganglios basales y la sintomatología extrapiramidal.

La hipocalcemia provoca hiperexcitabilidad neuromuscular que se expresa como *tetania.* Esta puede ser latente y se pone de manifiesto con maniobras de provocación como la isquemia: *signo de Chvostek* y *signo de Trousseau*. La tetania puede ser espontánea o aparecer en determinadas situaciones, como el esfuerzo, las emociones, la menstruación o la lactancia, y también es una manifestación de hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia e hiperventilación. La tetania clínica suele empezar con parestesias circumorales y en regiones acras y progresa hasta llegar a producir espasmos dolorosos. La hiperventilación, por la alcalosis respiratoria que provoca, contribuye a disminuir el calcio ionizado y agrava la tetania. Puede existir broncoespasmo y laringoespasmo con estridor respiratorio.

En los niños, la tetania puede manifestarse en forma de crisis convulsivas de tipo «gran mal» y no suele cursar con pérdida de conciencia. Otras veces se presentan ausencias. En el electroencefalograma se detectan ondas lentas de alto voltaje que se relacionan con la gravedad de la hipocalcemia. En los casos de larga evolución puede haber calcificaciones de los pequeños vasos sanguíneos y de los ganglios basales, así como papiledema y síntomas mentales diversos. La calcificación de los ganglios basales es típica del hipoparatiroidismo idiopático y del seudohipoparatiroidismo. Puede manifestarse como parkinsonismo o coreoatetosis, aunque con mayor frecuencia es asintomática y se detecta casualmente en un TC o RM craneal *(síndrome de Fahr).* Son frecuentes las alteraciones asintomáticas del ECG, como alargamiento del intervalo QT y del segmento ST. La hipocalcemia reduce la actividad inotrópica y puede provocar insuficiencia cardíaca congestiva. Pueden aparecer arritmias y bloqueos cardíacos reversibles.

Las cataratas del hipoparatiroidismo y del seudohipoparatiroidismo son capas alternantes de corteza normal y opaca cuya densidad se relaciona con la duración de la hipocalcemia.

Las uñas y el pelo de estos pacientes son ásperos y quebradizos, y el pelo de la ceja es escaso. La piel es seca y frágil. En el hipoparatiroidismo idiopático puede existir candidiasis, generalmente como componente del síndrome pluriglandular autoinmunitario de tipo 1. También pueden existir antecedentes de retraso en la erupción dentaria, hipoplasia dentaria, dentina irregular y tendencia a las caries. El engrosamiento de la lámina dura dentaria es frecuente.

Se han descrito cuadros de disfagia o abdomen agudo seudoobstructivo por irritación de los ganglios autónomos y de la musculatura lisa del tracto digestivo secundaria a la hipocalcemia. En el hipoparatiroidismo mal controlado puede existir malabsorción y esteatorrea que contribuyen a agravar la hipocalcemia, así como aclorhidria debida a la hipocalcemia, o bien auténtica anemia perniciosa asociada al hipoparatiroidismo, en el síndrome pluriglandular autoinmunitario tipo 1(APS1).

En los primeros días tras el nacimiento puede presentarse un hipoparatiroidismo neonatal, sobre todo en prematuros y en hijos de madres con diabetes mellitus o hiperparatiroidismo. En su desarrollo se implica una menor secreción de PTH fetal, disminución posparto de la calcemia, aumento de la calcitonina y pérdida renal de calcio secundaria a la natriuresis. El 50% de los recién nacidos de madres con diabetes mellitus puede presentar hipocalcemia 24-72 h después de nacer, con frecuencia asociada a hiperfosfatemia. En las madres con hiperparatiroidismo, el paso transplacentario de calcio (elevado) inhibiría la secreción de la PTH fetal.

El hipoparatiroidismo por agenesia o hipoplasia de las glándulas paratiroides se manifiesta en el período neonatal. En algunas de sus formas esporádicas y aisladas hay mutaciones activadoras del CaSR. Las formas familiares pueden tener transmisión autosómica recesiva o ligada al cromosoma X y son raras; en la primera se ha descrito la existencia de mutaciones en el denominado gen *CGMB (glial cells missing B)* que codifica un factor de transcripción nuclear involucrado en el desarrollo paratiroideo.

Cuando la agenesia o hipoplasia de la glándula paratiroidea se asocia a aplasia del timo con inmunodeficiencia y a alteraciones conotroncales cardíacas congénitas, se denomina *síndrome de DiGeorge*. Este se debe a una anormalidad embriológica en la emigración de la 3.ª y 4.ª bolsas branquiales. Los pacientes afectados presentan una facies peculiar con micrognatia, ojos rasgados, orejas de implantación baja, hipertelorismo, labio leporino y anomalías cardíacas. Padecen infecciones víricas y micóticas graves y repetidas por fallo de la inmunidad celular. El 90% de estos pacientes tiene microdeleciones que afectan al cromosoma 22q11. Deleciones de la misma región se encuentran en el síndrome velocardiofacial (o *síndrome de Schprintzen*), en el que coexisten anomalías de la musculatura faríngea con o sin paladar hendido. Ambos forman parte del *síndrome CATCH 22* (defectos cardíacos, anomalías faciales, hipoplasia tímica, paladar hendido e hipocalcemia) con deleciones en el cromosoma 22q. En ambos síndromes es frecuente un cierto grado de retraso mental.

Existe otro síndrome asociado a sordera y displasia renal *(síndrome de Barakat)* con microdeleciones del cromosoma 10p, en una región con el denominado gen *GATA 3*, que codifica una proteína fundamental para el desarrollo del sistema auditivo y del riñón, además de para la paratiroides.

Se ha descrito un síndrome con hipoparatiroidismo congénito de herencia autosómica recesiva, con estatura corta, convulsiones y retraso mental *(síndrome de Sanjat-Sakati).* En el *síndrome de Kenny-Caffey* hay además hiperostosis craneal y estenosis tubular de los huesos largos y se han implicado mutaciones en el gen *TBCE (tubulin-specific chaperone E)* que codifica un proteína responsable de la formación de una α-tubulina que participa en la embriogénesis tubular ósea.

El hipoparatiroidismo congénito es también un componente variable de las denominadas neuromiopatías mitocondriales, causadas por mutaciones del DNA mitocondrial. Entre ellas se encuentra el *síndrome de Pearson,* que cursa con encefalomiopatía mitocondrial, alteraciones hematológicas y disfunción pancreática exocrina. En este grupo, el síndrome de Kearns-Sayre, además de hipoparatiroidismo congénito, asocia oculopatías y defectos en la conducción cardíaca. Los defectos genéticos son muy variables y van desde extensas deleciones en el genoma mitocondrial hasta mutaciones puntuales en genes de transferencia de RNA. Se ha descrito otro síndrome metabólico congénito con deficiencia en la hidroxiacil-CoA deshidrogenasa que afecta a la oxidación de los ácidos grasos y se acompaña de hipoparatiroidismo.

El hipoparatiroidismo idiopático aislado o asociado con múltiples deficiencias endocrinas es un trastorno considerado autoinmunitario en el que se detectan anticuerpos antiparatiroides en el 33% y 41% de los casos, respectivamente, cuyo papel etiopatogénico se desconoce. También pueden encontrarse anticuerpos activadores del CaSR que disminuyen los valores de PTH. El cuadro se asocia a insuficiencia adrenal y candidiasis mucocutánea en el *síndrome HAM* (hipoparatiroidismo, síndrome de Addison, moniliasis) o bien forma parte del *síndrome APECED* (poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y distrofia ectodérmica) o APS1. Otras asociaciones menos frecuentes son con la diabetes mellitus tipo 1, el hipogonadismo primario, la tiroiditis autoinmunitaria, la anemia perniciosa, la alopecia areata, la miastenia grave y el vitíligo. El gen responsable se encuentra en el cromosoma 21q22.3 y codifica una proteína denominada AIRE (autoinmune, reguladora) de la que se han descrito numerosas mutaciones. La herencia es autosómica recesiva y es aconsejable el consejo genético. La mayoría de los hipoparatiroidismos asociados a cuadros autoinmunitarios se presentan a los 2-15 años de edad, algunos años después de la candidiasis. Los casos aislados suelen ser más tardíos. La enfermedad de Addison puede enmascarar el hipoparatiroidismo.

La mayoría de los casos de hipocalcemia por alteraciones en el CaSR son esporádicos, aunque existen algunos con herencia autosómica dominante por mutación activante del receptor (gen mutado en el cromosoma 3q13). Los pacientes presentan hipocalcemia con PTH normal, pocos o ningún síntoma de hipocalcemia, excreción urinaria de calcio normal o elevada, nefrolitiasis recidivante y frecuente historia

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

familiar de hipocalcemia. El tratamiento no debe hacerse en ausencia de sintomatología ya que la vitamina D, al elevar la calcemia, puede ocasionar nefrocalcinosis o diabetes insípida, por hipercalciuria. En algunos casos de enfermedad de Graves y de Addison se han descrito autoanticuerpos activadores de estos receptores.

Algunos hipoparatiroidismos se transmiten de forma autosómica dominante y se asocian a mutaciones en el péptido «señal» de la pre-pro-PTH que impiden su transformación a pro-PTH con la consiguiente reducción de la producción de PTH.

La forma de hipoparatiroidismo adquirido más frecuente es la posquirúrgica, tras la cirugía del cuello. Puede ser transitorio o permanente, por ablación o isquemia de las paratiroides. El hipoparatiroidismo transitorio se presenta en el postoperatorio inmediato hasta en el 20% y se recupera de forma espontánea en 1-2 semanas o a lo sumo en 6 meses. Durante este período, la determinación del calcio sérico permite monitorizar el tratamiento con calcio oral o vitamina D a dosis bajas. La hipocalcemia prolongada sugiere hipoparatiroidismo permanente, complicación que aparece en menos del 5% de los pacientes tiroidectomizados. En los sometidos a cirugía amplia del cuello o repetida de paratiroides se aconseja crioconservación paratiroidea para, si fuera necesario, realizar el autotrasplante.

Se han descrito otros hipoparatiroidismos adquiridos como los secundarios a la administración de ^{131}I para el tratamiento de enfermedades tiroideas. Es excepcional el hipoparatiroidismo asociado a la radioterapia extensa del cuello y el mediastino. Los quimioterápicos del tipo de la asparraginasa pueden producir necrosis paratiroidea y la ingesta de grandes cantidades de alcohol, hipoparatiroidismo transitorio. Se han comunicado casos por infiltración de las paratiroides por hierro (hemosiderosis) y en otras enfermedades granulomatosas que suelen ser asintomáticos. Las metástasis de carcinomas no son infrecuentes (6%-10%); es excepcional que causen hipoparatiroidismo. El déficit crónico y grave de magnesio disminuye la secreción de PTH hasta valores inapropiadamente bajos para la hipocalcemia. Hipomagnesemias inferiores a 1 mEq/L producen hipocalcemia sintomática. Concentraciones séricas de magnesio inferiores a 1,5 mEq/L sugieren depleción de este ión. La existencia de hipocalcemia refractaria al tratamiento habitual con calcio y vitamina D, en presencia de concentraciones de magnesio sérico normales, debe hacer sospechar déficit intracelular de magnesio.

DIAGNÓSTICO

Los datos bioquímicos diagnósticos de hipoparatiroidismo son la hipocalcemia e hiperfosforemia en presencia de función renal adecuada. El calcio ionizado suele ser inferior a 4 mg/L (1,0 mM). La PTH sérica es baja o indetectable, excepto en los casos de resistencia hormonal. La excreción urinaria de calcio suele estar reducida, al igual que la excreción de AMP cíclico nefrogénico, mientras la reabsorción tubular de fosfato aumenta. No hay variaciones en la fosfatasa alcalina total y el $1,25(OH)_2D_3$ está disminuido.

SEUDOHIPOPARATIROIDISMO

CONCEPTO Y TIPOS

El seudohipoparatiroidismo (SHP) comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por resistencia a la acción de la PTH en sus órganos diana (riñón y hueso). Cursan con hipocalcemia, hiperfosforemia y concentraciones elevadas de PTH. Algunos son defectos de la proteína-ligante estimulante guanina-nucleótido. La acción celular de la PTH está mediada por el receptor de PTH tipo 1 (PTHR1) que interacciona con una proteína estimulante guanina-nucleótido (G_s) compuesta por tres subunidades (α, β y γ). Se distinguen varias formas clínicas del cuadro que se detallan a continuación.

En el SHP tipo I, la producción de AMPc nefrogénico y la excreción urinaria de fosfato en respuesta a la administración de PTH exógena están abolidas. Algunos subtipos de SHP tipo I están causados por mutaciones en el gen *GNAS1,* gen que codifica la subunidad α de las proteínas G, que están acopladas al receptor PTHR1. Dichas mutaciones provocan una incapacidad para activar la adenilciclasa cuando la PTH se une a su receptor. La activación de la adenilciclasa y la producción subsecuente de AMPc es necesaria para que se produzca la transducción de la señal y el efecto de la PTH sobre su órgano diana.

En el SHP tipo Ia, los pacientes presentan un fenotipo especial con talla baja, cara redondeada, cuello corto, obesidad, braquidactilia y acortamiento del cuarto metacarpiano (osteodistrofia hereditaria de Albright, OHA). A menudo coexiste retraso mental y fallo olfativo, radio incurvado, falanges acortadas y calcificaciones subcutáneas. La herencia es autosómica dominante y se produce por mutaciones inactivadoras heterocigotas en el gen *GNAS* (20q13.3). Se han descrito numerosas mutaciones que afectan a casi los 13 exones que codifican la proteína $G_s\alpha$. En fibroblastos cutáneos y eritrocitos de pacientes con sHP-Ia se observa una reducción aproximada del 50% en la expresión de mRNA de $G_s\alpha$, así como en la producción de AMPc. Es necesaria la transmisión materna de la mutación para la expresión del tipo Ia. Existe también resistencia a otras hormonas (TSH, LH, FSH, GHRH) cuyos receptores activan la adenilciclasa a través de las proteínas $G_s\alpha$. Cuando la misma mutación se hereda por vía paterna, se manifiesta el fenotipo OHA, pero sin anomalías en el metabolismo del calcio. Esta forma se denomina seudoseudohipoparatiroidismo (SSHP). Otras veces, la herencia por vía paterna de la mutación se traduce en un fenotipo en el que predominan las osificaciones heterotópicas graves en músculo esquelético y tejido conectivo, a menudo sin resistencia hormonal ni fenotipo OHA: heteroplasia ósea progresiva (HOP).

En el SHP tipo Ib no existen las alteraciones fenotípicas características de la OHA. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque existen otros con herencia autosómica dominante. En este caso, la resistencia a la PTH sólo se hereda por vía materna. Está causado por mutaciones que afectan a los elementos reguladores del gen *GNAS*; la actividad de las proteínas $G_s\alpha$ es normal. En algunos casos se han detectado microdeleciones en el gen *STX-16,* que podrían comprender un elemento regulador de la metilación diferencial del gen *GNAS*. La resistencia a la PTH está limitada al riñón, lo que provoca la hipocalcemia e hiperfosfatemia. Por el contrario, al no existir resistencia en el hueso se observan en él datos de hiperparatiroidismo secundario. Puede existir resistencia a la TSH, casi siempre subclínica.

Recientemente se ha señalado que hasta un 60% de sujetos con características clínicas de PHP-Ia y ausencia de mutaciones en los exones codificantes de *GNAS* presentan defectos moleculares de metilación en *GNAS* similares a los del *HP-Ib* esporádico, lo que indicaría cierta superposición de características clínicas y moleculares entre ambos subtipos. El subtipo SHP-Ic se caracteriza por un fenotipo idéntico al SHP-Ia, pero en este caso la mutación $G_s\alpha$ se traduce en un acoplamiento defectuoso con el receptor, pero no en la capacidad de estimulación de la adenilciclasa que se mantiene intacta.

En el SHP tipo II, la producción de AMPc nefrogénico en respuesta a la infusión de PTH es normal, pero la excreción urinaria de fosfato está alterada y no existe fenotipo de OHA. El defecto molecular responsable no ha sido identificado. Este tipo es el menos frecuente, y únicamente se han descrito algunos casos.

Los tipos de SHP se resumen en la tabla 19-7.

DIAGNÓSTICO

En los hipoparatiroidismos y en los seudohipoparatiroidismos existe hipocalcemia e hiperfosforemia. Una vez descartadas la insuficiencia renal, la restricción dietética de fosfatos, la malabsorción, la hipomagnesemia y la ingesta de geles de aluminio, debe hacerse el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. La PTH es baja o indetectable en el hipoparatiroidismo, elevada en el SHP y normal en el SSHP. El fenotipo de OHA puede ser orientativo. El análisis genético-molecular y bioquímico de las proteínas G_s permite distinguir entre el PHP Ia (deficiencia generalizada de $G\alpha_s$, debida a mutaciones en las exonas 1-13 del *GNAS*) y el tipo Ib (deficiencia de $G\alpha_s$ más restringida debido a mutaciones que afectan la impronta de *GNAS*), además de sus diferencias en el patrón de resistencia hormonal y fenotipos.

Tabla 19-7 Características clínicas y bioquímicas diferenciales de los diversos tipos de hipoparatiroidismo y seudohipoparatiroidismo

			RESPUESTA EN ORINA TRAS ADMINISTRAR PTH i.v.			
TIPO	Ca	PTH	FÓSFORO	AMP_c	FENOTIPO OAH	OTRAS ALTERACIONES HORMONALES
Hipo-PTH	D	D	N	N	No	Sí/No[a]
SHP tipo Ia	D	A	D	D	Sí	Sí
SHP tipo Ib	D	A	D	D	No	No[b]
SHP tipo Ic	D	A	D	D	Sí	Sí
SHP tipo II	D	A	D	N	No	Sí
SSHP	N	N	N	N	Sí	No

[a]Según etiología.
[b]Pueden asociar defectos variables del eje tiroideo y GH.
A: aumento; AMPc: AMP cíclico; Ca: calcemia; D: disminución; Hipo-PTH: hipoparatiroidismo; OAH: osteodistrofia hereditaria de Albright; SHP: seudohipoparatiroidismo; SSHP: seudoseudohipoparatiroidismo.

Tabla 19-8 Preparados de vitamina D y análogos utilizados en el tratamiento del hipoparatiroidismo

CARACTERÍSTICA	ERGOCALCIFEROL	DIHIDROTAQUISTEROL	CALCIDIOL	CALCITRIOL
Abreviación	Vitamina D_2	DHT	$25(OH)D_3$	$1,25(OH)_2D_3$
Dosis diaria	25 000-100 000 UI	0,2-1,2 mg	20-200 µg	0,25-2 µg
Efecto máximo	30 días	<45 días	15 días	3-5 días
Tiempo para revertir los efectos tóxicos	17-60 días	3-14 días	7-30 días	20-10 días

1 mg de vitamina D_2: 50 000 UI de actividad de vitamina D; 1,25 mg de vitamina D_3: 40 000 UI de actividad de vitamina D.

TRATAMIENTO

La hipocalcemia requiere suplementos de calcio y vitamina D por vía oral, con el objetivo de mantener la calcemia en el intervalo bajo o medio de la normalidad, lo que permite controlar la sintomatología y evita la hipercalciuria. Ante una hipocalcemia aguda (menor a 7,5 mg/dL [1,87 mmol/L]) o signos de tetania en un paciente con hipoparatiroidismo debe administrarse calcio endovenoso a dosis inicial de 100 mg de calcio elemento (gluconato cálcico en ampollas con 93 mg de calcio elemento/10 mL) diluidas en una infusión de 50-100 mL de dextrosa al 5% y durante 10-20 min, que pueden repetirse (100 mg/h) mediante monitorización de la calcemia hasta controlar la sintomatología. Se continúa con infusión lenta de calcio, de 0,5 a 1,5 mg/kg de peso y hora, en suero glucosado o salino para evitar el efecto irritante vascular y con monitorización de la calcemia. Debe recordarse la posible coexistencia de hipomagnesemia, por lo que es aconsejable administrar 100 mEq/24 h de magnesio durante la crisis aguda, con control de la función renal. Es importante evitar la hipercalciuria; para ello se recomienda la asociación de tiazidas, que reducen los requerimientos de vitamina D.

Para el tratamiento prolongado, si el cuadro es leve pueden utilizarse 1-3 g de calcio elemento diario en 2 o 3 tomas. En las formas graves se requiere la administración de calcio (hasta 2-4 g/día) y vitamina D. Para su dosificación adecuada debe recordarse que 1 g de calcio elemento se halla presente en 2,5 g de carbonato de calcio, 3,7 g de cloruro cálcico, 7,7 g de lactato o levulinato de calcio, 11,1 g de gluconato de calcio y 15,2 g de glubionato de calcio. El carbonato de calcio, además de su bajo precio, tiene buena tolerancia y absorción y es raro que induzca alcalosis metabólica. El cloruro cálcico puede provocar gastritis y ulceraciones, además de acidosis hiperclorémica, por lo que puede ser muy efectivo en pacientes con aclorhidria. Las tabletas efervescentes de gluconato de calcio, que contienen 500 mg de calcio elemento, son muy útiles y aceptadas por los pacientes. Por su rápida absorción y eliminación en 4-6 h se administran repartidas en cuatro dosis diarias.

Además, los enfermos deben recibir vitamina D o alguno de sus análogos (tabla 19-8), con el fin de mejorar la absorción intestinal de calcio y estimular su reabsorción renal, pero debe tenerse en cuenta que sus efectos son limitados, al igual que su acción sobre la reabsorción ósea, en ausencia de PTH. Una pauta adecuada consiste en empezar con vitamina D_2, a dosis de 0,5 mg/día, que se incrementa 0,25 mg cada 2-3 semanas, hasta la normalización del calcio sérico. El fármaco más utilizado es la forma activa de la vitamina D_3, el $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol) a la dosis de 0,25-2,0 µg/día. Para controlar este tratamiento deben determinarse el calcio, el fósforo y la creatinina en sangre y orina mensualmente, hasta obtener valores estables. A partir de entonces es posible revisar al paciente cada 6 meses, indicándole que acuda a consulta si desarrolla síntomas de hipercalcemia. En general, los pacientes con seudohipoparatiroidismo necesitan dosis menores de vitamina D. Cuando existe hiperfosfatemia persistente puede ser conveniente restringir los fosfatos de la dieta para reducir el peligro de calcificaciones de los tejidos blandos o utilizar quelantes intestinales del fósforo, como hidróxido de aluminio. Recientemente se están ensayando preparados con PTH recombinante (PTH 1-34, teriparatida), sobre todo para el tratamiento de los pacientes con hipoparatiroidismo que no responden a la vitamina D.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 7.ª ed. EE. UU.: Lippincott-Raven, 2009.

Bilezikian JP, Silverberg SJ, Rubin M, Potts JR. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. Clin Cas Bone Min Metab 2006; 31: 132-140.

Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, Darmour P, Hanely DA et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 340-350.

Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3001-3005.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Enfermedades de las glándulas suprarrenales

I. Halperin Rabinovich, E. Ortega Martínez de Victoria

CAPÍTULO 20

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

EXPLORACIÓN FUNCIONAL DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Cada zona de la corteza suprarrenal tiene diferente actividad esteroidogénica: producción de aldosterona en la zona glomerular y de cortisol y andrógenos en las fascicular y reticular. La secreción de glucocorticoides está regulada fundamentalmente por factores hipotalámicos e hipofisarios (v. cap. 15, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis); su ritmo circadiano característico y su estimulación en situaciones de estrés son elementos importantes en la valoración de su exploración funcional. La producción de aldosterona está controlada por un complejo sistema multifactorial, principalmente el sistema renina-angiotensina y la concentración extracelular del potasio.

Pruebas de función glucocorticoide

Mediciones de las concentraciones plasmáticas basales

Hormona corticotropa

La determinación de su concentración plasmática con un método reproducible y sensible tiene gran utilidad, sobre todo en relación con los valores simultáneos de cortisol. La ACTH es un péptido que se degrada rápidamente y su determinación requiere condiciones estrictas de obtención y procesamiento de las muestras. Actualmente se determina mediante métodos radioinmunométricos (IRMA) que dan una valoración más precisa, específica y sensible. La secreción de ACTH es pulsátil y presenta ritmo circadiano: los valores obtenidos por la mañana son más altos que los de la tarde. Las concentraciones normales (IRMA) por la mañana (8:00-9:00 h) son de 9-52 pg/mL (1,1-11,4 pmol/L).

La determinación de ACTH es muy útil en el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal, en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing en el que sugiere fuertemente un origen hipofisario cuando sus valores no se hallan inhibidos (igual o superior a 15 pg/ml) en situación de hipercorticismo y un origen suprarrenal cuando sí lo están; asimismo, es útil como marcador de tumores que producen ACTH ectópica.

Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona corticotropa

Es indetectable en plasma excepto en los raros casos de síndrome de Cushing por producción ectópica de CRH. Su determinación no está generalizada.

Cortisol

El cortisol puede medirse en plasma, orina y saliva mediante RIA, métodos fluorimétricos, enzimoinmunométricos y otros. Los anticuerpos utilizados tienen cierto grado de reacción cruzada con otros glucocorticoides naturales y sintéticos (prednisona, prednisolona y metilprednisolona). En caso de sospecha de interferencia por otros esteroides, el método de referencia es la cromatografía de gases-espectrometría de masas. El cortisol plasmático total es un parámetro básico para evaluar la función suprarrenal. Su concentración normal (RIA) por la mañana es de 10-20 µg/dL (276-690 nmol/L) y por la noche suele ser inferior a 5 µg/dL (138 nmol/L). Las variaciones en su proteína de transporte, la *cortisol binding globulin* (CBG), pueden modificar sus concentraciones. La CBG aumenta en el embarazo, los tratamientos estrogénicos y el hipertiroidismo y disminuye en algunas alteraciones congénitas y en el hipotiroidismo. Las concentraciones plasmáticas de cortisol se elevan en situaciones de estrés, con el ejercicio, en el curso de enfermedades agudas, traumatismos, cirugía, inanición, anorexia nerviosa, ansiedad, depresión, alcoholismo, supresión del alcohol y otras drogodependencias, enfermedades crónicas hepáticas y renales y, por supuesto, en el síndrome de Cushing.

La determinación de cortisol libre en orina de 24 h valora la producción global diaria; es una prueba de fácil realización y muy útil para la orientación diagnóstica inicial de hipercorticismo, como método de cribado. En cambio, no tiene utilidad en el diagnóstico de la hipofunción suprarrenal, ya que el límite inferior de la normalidad resulta poco discriminador. Mide la fracción de cortisol no fijado a la CBG, filtrada y excretada en orina como hormona libre. Su valor normal mediante RIA es inferior a 100 µg/24 h (27 nmol/24 h).

La medición del cortisol en saliva tiene numerosas ventajas: valora sólo su fracción libre y permite obtener muestras repetidas a diversas horas y en distintos días, lo que facilita el estudio del ritmo circadiano y la detección de la hipersecreción cíclica. Sus valores normales a medianoche, de particular interés para evaluar la posible pérdida del *nadir* fisiológico nocturno, deben ser inferiores a 1,6 ng/mL (4,4 nmol/L).

Otros glucocorticoides

La determinación en plasma de algunos precursores esteroideos, como pregnenolona, 17-α-hidroxiprogesterona, 11-desoxicortisol, 11-DOCA y corticosterona, permite identificar defectos enzimáticos de la biosíntesis glucocorticoide (p. ej., en casos de hiperplasia suprarrenal congénita). También puede ser útil en el diagnóstico de carcinomas suprarrenales y en pruebas diagnósticas como la de la metopirona. La concentración de DHEA-S es un buen indicador de la producción suprarrenal de andrógenos: puede estar normal o elevada en la enfermedad de Cushing, muy disminuida en el adenoma suprarrenal y muy elevada en el carcinoma suprarrenal. Tiene escaso significado en la senectud, dada su disminución fisiológica con la edad.

Pruebas de inhibición

Se utilizan para diagnosticar estados de hipersecreción de glucocorticoides, en los que el mecanismo fisiológico de regulación negativo del cortisol sobre el hipotálamo y la hipófisis está alterado. Normalmente, la administración de dexametasona, un glucocorticoide de síntesis 25 veces más potente que el cortisol y que no interfiere en su determinación, inhibe la secreción de ACTH y produce una disminución del cortisol en plasma y orina. En el hipercorticismo, la regulación está alterada y la dexametasona no inhibe la secreción de ACTH, o bien sólo lo hace a dosis muy altas. Estas pruebas se realizan con dos modalidades de inhibición: inhibición débil, con dosis bajas de dexametasona, e inhibición fuerte, con dosis elevadas. La falta de inhibición con la primera pone de manifiesto un hipercorticismo; con la segunda se contribuye a identificar su origen causal. En la tabla 20-1 se exponen estas pruebas, sus indicaciones y los criterios para su valoración. Los estados que alteran la absorción de dexametasona o ciertos fármacos que aumentan su aclaramiento (fenitoína, rifampicina) pueden interferir en la realización de la exploración y falsear sus resultados al disminuir la dosis efectiva real de exposición.

Pruebas de inhibición débil con dexametasona

La prueba de inhibición con dosis nocturna única de 1 mg frena en sujetos sanos la secreción de cortisol, si bien presenta una proporción elevada de falsos positivos. Junto con la determinación del cortisol libre en orina, esta prueba es la primera que se ha de emplear si se sospecha hipercorticismo. En la mayoría de los casos, el uso de ambas exploraciones evita estudios más complejos y costosos.

La prueba de inhibición débil prolongada permite establecer el diagnóstico de hipercorticismo, con especificidad y sensibilidad cercanas al 100%. La secreción de cortisol se inhibe en más del 97% de los individuos normales, pero no en pacientes con hipercorticismo.

Tabla 20-1 Pruebas de inhibición con dexametasona: método, indicaciones y criterios de valoración

Prueba de inhibición con dosis nocturna única de 1 mg

Método. Administración de 1 mg de dexametasona p.o. a las 23:00 h y determinación del cortisol plasmático a las 8:00 h del día siguiente

Indicaciones. Sospecha de hipercorticismo

Valoración. Inhibición normal: cortisol plasmático < 1,8 µg/dL (50 nmol/L)

Prueba de inhibición débil con 2 mg de dexametasona

Método. Administración de 0,5 mg de dexametasona p.o. cada 6 h durante 2 días (2 mg/día en adultos y 30 µg/kg y día en niños) Determinación de ACTH y cortisol plasmático basales y después de la última dosis, a las 8:00 h

Indicaciones. Sospecha de hipercorticismo

Valoración. Inhibición normal: cortisol plasmático < 1,8 µg/dL (50 nmol/L)

Falsos resultados. Metabolismo rápido o lento de la dexametasona. Dormir pocas horas. El 25% de falsos positivos en hospitalizados y el 15% en obesos, gestantes, enfermos agudos o en tratamiento con estrógenos. En los niños con síndrome de Cushing se puede producir inhibición con estas dosis

Prueba de inhibición fuerte con 8 mg de dexametasona

Método. Administración de 2 mg de dexametasona p.o. cada 6 h durante 2 días (8 mg/día en adultos y 120 µg/kg y día en niños). Determinación de ACTH y cortisol plasmáticos basales y después de la última dosis, a las 8:00 h

Administración nocturna única. Administración de 8 mg de dexametasona a las 23:00 h. Determinación de ACTH y cortisol plasmático basales y a las 8:00 h de la mañana siguiente

Indicaciones. Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing

Valoración. Reducción del cortisol plasmático de más del 50% del valor basal: enfermedad de Cushing

ACTH: hormona corticotropa.

Pruebas de inhibición fuerte con dexametasona

Se produce frenación de ACTH y cortisol en la enfermedad de Cushing hipofisodependiente (las células tumorales hipofisarias suelen conservar, aunque con un umbral más elevado, la respuesta a dexametasona), pero no en el síndrome de Cushing producido por tumores suprarrenales, ni en la mayoría de los tumores con producción ectópica de ACTH. El 5% de los carcinoides bronquiales productores de ACTH presenta también inhibición. Una disminución superior al 50% sobre el valor del cortisol basal apoya un origen hipofisario del hipercorticismo.

Pruebas de estimulación

Se aplican ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal para explorar la reserva secretora de glucocorticoides. Se usan diversos estímulos que actúan a diferentes niveles del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, y se valora la respuesta de cortisol, de sus precursores o de sus metabolitos.

Prueba de hipoglucemia insulínica

Se basa en provocar estrés controlado y reproducible mediante la inducción de hipoglucemia. La elevación del cortisol plasmático a más de 20 µg/dL (552 nmol/L) indica una respuesta normal. Esta prueba, aceptada como la mejor predictora de reserva suprarrenal, requiere una estricta supervisión médica durante su ejecución y está contraindicada en sujetos de más de 70 años y en pacientes con epilepsia o con enfermedad vascular coronaria o cerebral.

Prueba de estimulación con hormona hipotalámica liberadora de la secreción de hormona corticotropa

Es útil en la evaluación de la causa del hipercorticismo. En los hipercorticismos de origen hipofisario, la ACTH se incrementa más del 50% del valor basal tras administración de hormona corticotropa (CRH); en cambio, en los tumores suprarrenales no hay respuesta y en el síndrome de Cushing por producción ectópica de ACTH, es excepcional (v. cap. 15, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis). Sin embargo, su principal aplicación es la estimulación de la secreción de ACTH durante la realización del cateterismo de senos petrosos inferiores para diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH. También se emplea ocasionalmente en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia suprarrenal, y en el seguimiento de la recuperación funcional después del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Cushing. Se tolera bien, aunque el 15% de los pacientes puede presentar calor, enrojecimiento facial, opresión torácica, taquicardia e hipotensión arterial.

Prueba de estimulación con hormona corticotropa

Está indicada cuando se sospecha hipocorticismo y en el diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita. Consiste en la administración de tetracosáctido, un análogo sintético de la ACTH con idéntica actividad biológica. En su forma convencional se administran 250 µg de tetracosáctido por vía intravenosa y se obtienen muestras de sangre antes y a los 30 y 60 min. Se considera normal una respuesta de cortisol plasmático superior a 18 µg/dL (497 nmol/L) después de la administración de ACTH. Valores inferiores a 15 µg/dL (413 nmol/L) sugieren insuficiencia suprarrenal primaria y requieren la práctica de otras pruebas. Desde hace años se discute si el uso de dosis bajas de tetracosáctido (1-5 µg), más fisiológicas, daría mayor especificidad a la prueba sin restarle sensibilidad. Para el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita se valoran las respuestas de 17-α-hidroxipregnenolona, 17-α-hidroxiprogesterona y 11-desoxicortisol.

Pruebas de función mineralocorticoide

Mediciones de las concentraciones plasmáticas basales y cociente aldosterona/renina

Aldosterona

Su concentración plasmática basal se determina por RIA, en condiciones de ingesta de sodio superior a 100 mEq/día (100 nmol/día), concentraciones normales de potasio y tras 60 min en decúbito supino. Los diuréticos se deben suprimir durante 2-3 semanas. Los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) interfieren con la determinación, por lo que es necesario suspenderlos durante 6 semanas. Las concentraciones normales de aldosterona son inferiores a 30 ng/dL (830 pmol/L). También es posible valorar la concentración de aldosterona mediante RIA en orina de 24 h.

Precursores de la aldosterona

La medición simultánea de aldosterona y sus precursores, 18-hidroxicorticosterona y DOCA, puede ser útil en el diagnóstico del hiperaldosteronismo por tumores secretores de estos esteroides con actividad mineralocorticoide (con aldosterona normal o baja) y en el de algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita.

Renina plasmática

Su estudio es fundamental para el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario, del hipoaldosteronismo y de ciertas formas de HTA (p. ej., HTA renovascular). Se valora la actividad enzimática de la renina, o capacidad de generar angiotensina I a partir del sustrato angiotensinógeno (actividad de renina plasmática [ARP], expresada en ng/mL y hora). Se eleva con el ortostatismo y con la administración de furosemida. Con una ingesta de sodio superior a 100 mEq/día (100 nmol/día) y tras 60 min de reposo en decúbito supino, los valores normales son de 1,4 ± 0,9 ng/mL y hora (1,07 ± 0,69 nmol/L y h). La precisión diagnóstica del estudio de la concentración plasmática de renina (CPR) todavía no está bien establecida.

Cociente aldosterona/renina

Se utiliza el cociente entre aldosterona (ng/dL) y ARP (expresada en ng/mL y h) para la detección de hiperaldosteronismo primario; el diagnóstico es probable cuando el cociente es superior a 30 (750 para UI), y prácticamente seguro cuando es superior a 50, siempre que la aldosterona sea mayor de 15 ng/dL (415 pmol/L).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Pruebas de inhibición

La aplicación de estímulos que en condiciones normales inhiben la secreción de aldosterona es útil para confirmar el hiperaldosteronismo primario en pacientes en los que el cociente aldosterona/renina sugiera este diagnóstico.

Prueba de sobrecarga salina por vía intravenosa

Se valora la concentración de aldosterona antes y después de la perfusión de 2 L de suero salino isotónico en 4 h. En la mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario, la aldosterona persiste elevada, superior a 10 ng/dL (277 pmol/L), mientras que en sujetos normales cae por debajo de 5 ng/dL (139 pmol/L). Puede inducir insuficiencia cardíaca o agravar la HTA preexistente. Su uso está muy extendido como estudio de confirmación de hiperaldosteronismo primario.

Prueba de inhibición con captopril

En dosis de 25-50 mg, el captopril provoca al cabo de 2 h de su administración por p.o. una caída de alrededor del 20% de la concentración plasmática de aldosterona en individuos normales, pero no en el hiperaldosteronismo primario. Es una prueba sencilla y segura, pero su baja especificidad limita su utilidad.

Prueba de inhibición con dexametasona

Es útil para el diagnóstico de ciertas formas poco frecuentes de hiperaldosteronismo. Se determina aldosterona basal y tras una dosis estándar de dexametasona, que inhibe la aldosterona en el hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides.

Otras pruebas de inhibición

La sobrecarga oral de sodio (12 g/día p.o. durante 3 días) y la inhibición con fludrocortisona (0,4 mg/día + 6 g sodio/día p.o.) requieren suplementos de potasio y monitorización diaria, por lo que su utilización es muy limitada.

Pruebas de estimulación

Pueden ser útiles en el diagnóstico de hipoaldosteronismo, aunque en general este puede establecerse mediante las concentraciones basales de ARP y aldosterona.

Prueba de la administración de furosemida y ortostatismo

En el hipoaldosteronismo primario, el doble estímulo de furosemida (40 mg) y la deambulación eleva la ARP, pero no la aldosterona. La respuesta al ortostatismo se ha empleado para diferenciar los adenomas (en los que está abolida) de las hiperplasias, si bien su utilidad es baja. En el hiperaldosteronismo secundario, ninguno de los dos parámetros se eleva.

Otras pruebas de estimulación poco utilizadas son la prueba de ACTH, para diagnóstico de hipoaldosteronismo, y la perfusión i.v. de angiotensina II que identifica las formas idiopáticas infrecuentes de hiperaldosteronismo que responden a la angiotensina II con una elevación exagerada de la aldosterona.

EXPLORACIÓN MORFOLÓGICA DE LA CORTEZA SUPRARRENAL. PRUEBAS DE IMAGEN

Si bien la ecografía abdominal permite identificar las glándulas suprarrenales, ha sido ampliamente superada por la TC y la RM. La TC informa sobre el tamaño y la estructura de las lesiones (aspecto homogéneo, heterogéneo, con calcificaciones o hemorragia) y permite detectar nódulos de sólo 5 mm de diámetro. La densidad, medida en unidades Hounsfield (UH), es un parámetro útil en el diagnóstico diferencial, ya que los adenomas tienen un elevado contenido en lípidos y una densidad baja (inferior a 10 o incluso inferior a 0 UH), mientras que otros tumores (metástasis, carcinoma primitivo, feocromocitoma) suelen mostrar densidades superiores a 20 UH. La RM tiene una utilidad similar a la de la TC y puede ser útil para el diagnóstico diferencial de los tumores. En la secuencia potenciada en T2, los adenomas suelen ser hipointensos; los carcinomas, moderadamente hiperintensos, y los feocromocitomas, muy hiperintensos.

Las exploraciones isotópicas proporcionan información morfológica y funcional. La gammagrafía con el precursor de catecolaminas metayodobencilguanidina (MIBG) marcado con ^{123}I o ^{131}I se utiliza para la detección de feocromocitomas. La gammagrafía con ^{131}I-metilnorcolesterol o ^{75}Se-metilnorcolesterol, captado por las lesiones secretoras de glucocorticoides, es útil para distinguir entre adenomas funcionantes (captantes) y tumores malignos o feocromocitomas (no captantes) y para diferenciar lesiones unilaterales y bilaterales. En los últimos años se ha incorporado la PET con diversos trazadores, de los cuales la [18F]-fluoro-2-desoxi-glucosa ([18F]-FDG) es el más difundido; la intensidad de la captación del trazador se correlaciona con el incremento de consumo de glucosa por parte de los tejidos; puede ser positiva en tumores benignos de la corteza suprarrenal, pero su importancia reside en la identificación de carcinomas suprarrenales, y también de tumores de estirpe cromafín.

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN GLUCOCORTICOIDE

Hipofunción glucocorticoide

Aparece como consecuencia de una secreción insuficiente de hormonas glucocorticoides. En la enfermedad de Addison, o insuficiencia suprarrenal primaria, ambas glándulas son destruidas por procesos inflamatorios, metastásicos, vasculares o degenerativos, por lo que también se manifiesta déficit mineralocorticoide. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, la secreción inadecuada de ACTH o de CRH (insuficiencia suprarrenal terciaria) conduce a la atrofia glandular. La incidencia de insuficiencia suprarrenal primaria es baja, de alrededor de 0,4-0,6/100 000. La insuficiencia suprarrenal por inhibición debida a tratamientos crónicos con glucocorticoides es mucho más frecuente.

Insuficiencia suprarrenal crónica de tipo primario

Concepto

Habitualmente, la enfermedad que afecta al tejido suprarrenal lo hace de forma progresiva. En las primeras fases, el aumento compensatorio de la ACTH consigue mantener una secreción suficiente de cortisol. Si la destrucción del tejido corticosuprarrenal alcanza el 90%, a pesar del aumento de ACTH, la secreción de cortisol disminuye por debajo de la normalidad. Al afectarse la zona glomerular, el aumento compensador de renina y angiotensina II mantiene la secreción de aldosterona, hasta que resulta insuficiente.

Etiología

Las causas de insuficiencia suprarrenal primaria son muy numerosas (tabla 20-2) y, aunque puede tratarse de procesos locales, con mayor frecuencia son parte de un proceso sistémico. Las causas más frecuentes son la suprarrenalitis autoinmunitaria (70%-90% de los casos) y la tuberculosis suprarrenal (10%-20% de los casos).

La suprarrenalitis atrófica es un proceso autoinmunitario que conduce a la destrucción de la corteza glandular, con conservación de la médula. Existe una predisposición genética, asociada generalmente a determinados alelos del grupo HLA (HLA-B8, HLA-D3 y HLA-D4). El 60%-70% de los pacientes presenta anticuerpos que reaccionan con antígenos de membrana o microsomales de las tres capas de la corteza, identificados como enzimas de la esteroidogénesis (21-α-hidroxilasa, 17-α-hidroxilasa). Es excepcional su hallazgo en el suero de pacientes con insuficiencia suprarrenal no autoinmunitaria, pero pueden detectarse en individuos aparentemente sanos y preceden, en ocasiones en muchos años, al desarrollo de la enfermedad. La suprarrenalitis autoinmunitaria afecta predominantemente a mujeres a partir de la tercera década de la vida, más aún cuando forma parte del síndrome pluriglandular autoinmunitario tipo 2. Antes de la tercera década afecta de forma similar a varones y mujeres, y en los casos de adrenalitis autoinmunitaria aislada predomina en varones. Sólo en alrededor de un 40% de los casos, la suprarrenalitis atrófica es un proceso aislado; en el resto, se presenta en el contexto de síndromes pluriglandulares autoinmunitarios. En el tipo 1, su aparición no está ligada al sistema mayor de histocompatibilidad y se relaciona con una alteración monogénica (mutacio-

Tabla 20-2 Etiología de la insuficiencia suprarrenal crónica de tipo primario

Adrenalitis atrófica autoinmunitaria (75% de los casos)
Aislada
Asociada con síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria
Infecciones
Tuberculosis (10%-20% de los casos)
Fúngicas (histoplasmosis, criptococosis)
Sífilis
Asociadas a HIV/sida (HIV, citomegalovirus, Kaposi, fúngicas, etc.)
Trastornos vasculares (hemorragia o apoplejía suprarrenal, e infartos)
Anticoagulantes (heparina, acenocumarol)
Sepsis (meningococo, *Pseudomonas aeruginosa,* etc.)
Síndrome antifosfolipídico (infartos)
Tumorales (infiltración bilateral)
Metástasis (pulmón, mama, estómago, melanoma)
Linfoma
Genéticas
Adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía
Hiperplasia suprarrenal congénita
Hipoplasia suprarrenal congénita
Síndrome IMAGe
Síndrome de Wolman (xantomatosis hereditaria)
Abetalipoproteinemia
Deficiencia familiar de glucocorticoides
Fármacos
Interfieren síntesis (etomidato, mitotano, aminoglutetimida, ketoconazol, metirapona, suramin)
Aceleran metabolismo (fenitoína, barbitúricos, rifampicina, carbamazepina, pioglitazona)
Otras causas
Sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis
Falta de respuesta a la ACTH (insensibilidad del receptor; anticuerpos bloqueantes)

ACTH: hormona corticotropa; IMAGe: retraso de crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita y anomalías genitales.

nes del gen *AIRE,* localizado en el brazo corto del cromosoma 21) con herencia autosómica recesiva.

Sus principales componentes son candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal; puede además presentar otras alteraciones endocrinológicas (hipogonadismo, diabetes mellitus, hipotiroidismo) y no endocrinológicas (anemia perniciosa, hepatitis crónica, vitíligo). Suele aparecer en la infancia y su prevalencia es baja excepto en algunas áreas escandinavas. El tipo 2 es mucho más frecuente, sobre todo si se incluyen en él los casos de enfermedad de Addison aparentemente aislada, con presencia de marcadores inmunológicos de otras enfermedades. Más de un 50% de pacientes con insuficiencia suprarrenal tiene además diabetes mellitus tipo 1, o enfermedad tiroidea autoinmunitaria, o afección autoinmunitaria de diversos órganos y tejidos endocrinos y extraendocrinos. Su herencia es poligénica y relacionada, entre otros factores, con alelos del sistema HLA.

La tuberculosis afecta a la corteza y, con mayor frecuencia, a la médula suprarrenal por diseminación hematógena. Las glándulas suprarrenales suelen estar aumentadas de tamaño, aunque en los casos de larga evolución su dimensión puede ser normal o reducida. Existen otros casos de insuficiencia suprarrenal primaria de causa infecciosa (fúngica, asociados a HIV/sida), vascular, neoplásica, farmacológica y metabólica (v. tabla 20-2).

Dentro del grupo de las insuficiencias suprarrenales de causa genética destacan la adrenoleucodistrofia y la hiperplasia suprarrenal congénita. La adrenoleucodistrofia (o el complejo adrenoleucodistrofia-adrenomieloneuropatía) es una enfermedad hereditaria monogénica ligada al cromosoma X caracterizada por la incapacidad por parte de los peroxisomas de oxidar los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA). Se debe a la pérdida de función del gen *ALD* que codifica una proteína transportadora (ABCD1) de VLCFA en los peroxisomas. Estos ácidos grasos se acumulan, junto con ésteres del colesterol, en la corteza suprarrenal, en el sistema nervioso central, donde se produce desmielinización y axonopatía, y, a veces, en otros tejidos como los testículos. Los fenotipos clínicos más comunes son la forma infantil cerebral (adrenoleucodistrofia) que aparece entre los 4 y los 8 años de edad, la adrenomieloneuropatía que afecta sobre todo a varones entre 20 y 40 años, y la insuficiencia suprarrenal aislada que aparece normalmente en varones antes de los 2 años de edad. La insuficiencia suprarrenal puede ser la primera manifestación en todos los fenotipos. La hiperplasia suprarrenal congénita, en especial la debida a mutaciones en el gen que codifica la enzima 21-hidroxilasa, es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal en niños. Existen también formas de insuficiencia suprarrenal por falta de respuesta a la ACTH por insensibilidad de su receptor, que determina una insuficiencia glucocorticoide pura, y la resistencia a glucocorticoides congénita o adquirida.

Anatomía patológica

En la suprarrenalitis autoinmunitaria se observa atrofia de la corteza suprarrenal, que afecta a las tres capas, con infiltración linfocitaria inicial y necrosis; la médula está preservada. En la tuberculosis existen nódulos caseosos, fibrosis y calcificaciones visibles en más del 50% de los casos, con afección cortical y medular. En los casos de amiloidosis y en la adrenoleucodistrofia, los depósitos de amiloide o VLCFA, respectivamente, se depositan principalmente en las zonas fascicular y reticular.

Cuadro clínico

Debido a la instauración lenta y gradual de la insuficiencia suprarrenal crónica primaria, el inicio de las manifestaciones clínicas suele ser difícil de precisar. Los pacientes refieren debilidad muscular generalizada, astenia y pérdida de peso. Son habituales las manifestaciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolores abdominales y, más raras veces, diarreas, y con frecuencia se encuentra hipoclorhidria y enlentecimiento del vaciado gástrico. La hipotensión arterial, que inicialmente puede ser sólo postural, es muy frecuente, y se debe a la disminución del tono vascular adrenérgico y a las pérdidas urinarias de sodio. Es habitual que exista gran apetencia por la sal. Las hipoglucemias francas sólo aparecen tras ayuno prolongado o en presencia de infecciones, fiebre o ingestión de alcohol y son más frecuentes en niños. Existe aumento de la sensibilidad a la insulina y disminución de la gluconeogénesis y de la producción hepática de glucosa. En pacientes con diabetes tratada con insulina se observa una reducción en los requerimientos de la misma.

La hiperpigmentación cutánea y mucosa debida a la activación de los receptores de melanocortina por la ACTH y otros péptidos derivados del mismo precursor proopiomelanocortina (POMC) precede a menudo a las restantes manifestaciones clínicas. Es una coloración bronceada generalizada, más acentuada en las zonas expuestas a la luz, como la cara, el cuello y el dorso de las manos; en zonas de fricción, como los nudillos de los dedos de las manos, los codos y las rodillas; en los pliegues de la palma de las manos, en las muñecas (fig. 20-1), en las uñas como bandas longitudinales, en cicatrices recientes (fig. 20-2) y en aréolas mamarias, escroto y perineo. También se observa hiperpigmentación de la mucosa oral, en las encías, en la lengua, en las mucosas perivaginal y perianal y en la conjuntiva. La hiperpigmentación es un dato clínico importante para la orientación diagnóstica inicial; pero en los cuadros de inicio agudo por apoplejía suprarrenal suele estar ausente. En la adrenalitis atrófica aparece vitíligo en el 10%-20% de los casos y en el síndrome pluriglandular autoinmunitario tipo 1 es frecuente la moniliasis crónica.

La secreción disminuida de andrógenos suprarrenales da lugar a pérdida de vello axilar y pubiano y a disminución de la libido en mujeres. Los trastornos menstruales se dan en el 25% de los casos, aunque la amenorrea puede reflejar una afección ovárica autoinmunitaria

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

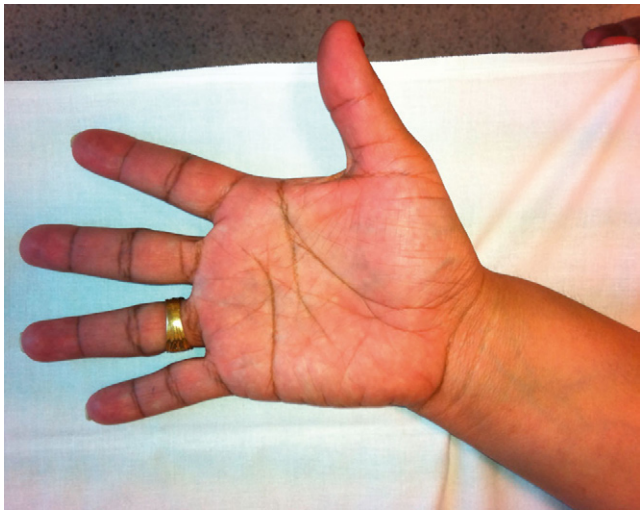


Figura 20-1 Hiperpigmentación de los pliegues de la palma de la mano de una paciente con enfermedad de Addison.



Figura 20-2 Cicatriz hiperpigmentada en paciente con enfermedad de Addison.

asociada. Pueden presentarse alteraciones psíquicas, como depresión, apatía y disminución de memoria. Es muy frecuente la hiponatremia (por natriuresis elevada e incremento de vasopresina) e hiperpotasemia, la tendencia a la deshidratación y reducción del volumen plasmático y del gasto cardíaco. En pacientes con enfermedad de larga evolución puede observarse hipercalcemia.

Diagnóstico

Cuando la clínica está bien establecida, el diagnóstico es fácil; sin embargo, a menudo no ocurre así y los síntomas y signos son inespecíficos, y comunes en muchos procesos.

La determinación de cortisol y ACTH por la mañana, a las 8:00 h, permite establecer el diagnóstico en la gran mayoría de los pacientes. Concentraciones de cortisol inferiores a 5 µg/dL (137 nmol/L) y de ACTH superiores a 250 pg/mL (55 pmol/L) confirman el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria. En pacientes que padecen un estrés importante, un cortisol inferior a 20 µg/dL (552 nmol/L) supone una respuesta inadecuada al estrés y hace sospechar una insuficiencia suprarrenal.

Si no es posible realizar una determinación fiable de ACTH, o si las concentraciones de cortisol y ACTH no resultan concluyentes, debe realizarse una prueba de estimulación con ACTH sintética por vía intravenosa, que confirme una respuesta insuficiente de cortisol. La respuesta de cortisol normal excluye el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria. En la insuficiencia suprarrenal primaria las concentraciones de aldosterona suelen ser bajas y las de ARP y angiotensina II elevadas, mientras que las de sulfato de deshidroepiandrosterona son inferiores a las normales.

En el momento del diagnóstico, el 75% de los pacientes presenta alteraciones electrolíticas (hiponatremia o acidosis hiperpotasémica). La glucemia en ayunas suele estar en el límite bajo de la normalidad y puede detectarse moderada hipercalcemia, y elevación de TSH. Son frecuentes la eosinofilia, la linfocitosis relativa y la anemia, que puede corresponder a una anemia perniciosa asociada.

Una vez realizado el diagnóstico, hay que establecer su etiología. El hallazgo de anticuerpos antisuprarrenales, principalmente anti-21-hidroxilasa, en suero establece el diagnóstico de adrenalitis autoinmunitaria ya que sólo excepcionalmente, y de forma transitoria, se detectan en procesos suprarrenales de otras causas. Casi el 50% de los pacientes presenta otros anticuerpos frente a otros tejidos endocrinos (tiroperoxidasa, GAD) que indican, aunque sea de forma subclínica, la existencia de un síndrome pluriglandular.

Las técnicas de imagen ayudan a establecer el diagnóstico etiológico. En la etiología tuberculosa, la TC muestra el agrandamiento de las glándulas suprarrenales y la presencia frecuente de calcificaciones. Por el contrario, en la suprarrenalitis autoinmunitaria las glándulas aparecen disminuidas de tamaño. La punción-biopsia percutánea dirigida con aguja fina, posible cuando las suprarrenales están aumentadas de tamaño, permite obtener tejido suprarrenal para identificar lesiones metastásicas o granulomatosas y también para obtener información microbiológica.

Diagnóstico diferencial

Aunque la insuficiencia suprarrenal primaria no presenta demasiados problemas diagnósticos, ciertos procesos que cursan con hiperpigmentación o trastornos electrolíticos pueden plantear un diagnóstico diferencial, como las enfermedades renales crónicas, que cursan con astenia, anorexia, hiperpigmentación cetrina e hiperpotasemia, pero se distinguen por la HTA y la retención ureica, y la hemocromatosis que produce una pigmentación de tinte grisáceo. Los hallazgos citológicos gracias a la punción percutánea pueden ayudar al diagnóstico diferencial. Por otro lado, se ha de descartar adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía en niños o varones jóvenes con insuficiencia suprarrenal idiopática aunque no vaya acompañada de síntomas neurológicos. En este caso, la determinación de ácidos grasos de cadena muy larga ($C_{22:0}$, $C_{24:0}$, $C_{26:0}$) en plasma es útil para el diagnóstico.

Pronóstico

El fallo crónico de la síntesis esteroidea sin tratamiento sustitutivo conduce a la muerte, que suele sobrevenir por algún proceso intercurrente que desencadena insuficiencia suprarrenal aguda con colapso vascular. Excepcionalmente se ha descrito algún caso de etiología tuberculosa, con recuperación funcional tras tratamiento tuberculostático. También se han comunicado algunos casos de remisiones de formas subclínicas en individuos con anticuerpos antisuprarrenales positivos, coincidiendo con su desaparición.

Tratamiento

El tratamiento sustitutivo debe realizarse con glucocorticoides naturales de síntesis (hidrocortisona), aunque también pueden utilizarse preparados sintéticos (prednisona, dexametasona), en ambos casos por vía oral. Se administrarán inicialmente 10 mg de hidrocortisona por la mañana, 5 mg al mediodía y otros 5 mg por la noche, antes de las comidas para asegurar su adecuada biodisponibilidad. Estas dosis deben individualizarse en algunos pacientes, sobre todo en sujetos con elevada superficie corporal, que requerirían una dosis algo superior. Estudios clínicos y farmacocinéticas con nuevos preparados de hidrocortisona de vida media más prolongada y con mejor capacidad para reproducir el ritmo circadiano de cortisol han demostrado resultados prometedores. La sobredosificación crónica puede tener un efecto nocivo sobre la masa ósea, el metabolismo de los hidratos de carbono, la incidencia de HTA o la distribución del tejido adiposo, e incrementar el riesgo cardiovascular de estos pacientes. Los glucocorticoides tienen una cierta actividad mineralocorticoide (aproximadamente 40 mg de hidrocortisona equivalen

a 0,1 mg de fludrocortisona), pero esta no es suficiente en los casos de destrucción glandular extensa. En ellos debe añadirse fludrocortisona a dosis variables entre 0,05 y 0,2 mg/día, que se ajustan según la respuesta clínica, el ionograma, la ARP y la presión arterial. Las determinaciones de cortisol y ACTH tienen escasa utilidad, en el seguimiento. En los casos de tuberculosis activa se administrará también tratamiento tuberculostático.

Algunos fármacos pueden interferir en el tratamiento por inducción enzimática y metabolización hepática más rápida (barbitúricos, fenilhidantoínas, rifampicina), por aumento de la CBG y disminución de las concentraciones de cortisol libre (estrógenos), por incremento de su metabolización (tiroxina) o por estimulación de la eliminación renal de potasio (anfotericina). Si existe un hipotiroidismo concomitante, el tratamiento sustitutivo con tiroxina deberá iniciarse después de instaurarse el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal, para evitar la aparición de un cuadro de insuficiencia suprarrenal aguda. En caso de estrés o de infecciones moderadas deben duplicarse o triplicarse las dosis durante unos días hasta controlar el proceso intercurrente. Cuando la ingesta por vía oral o la absorción están alteradas (náuseas, diarreas) es necesario administrar el tratamiento por vía parenteral. En infecciones graves, intervenciones quirúrgicas o traumatismos importantes, el tratamiento es igual al de la insuficiencia suprarrenal aguda, con dosis de hidrocortisona endovenosa de 50 mg/6-8 h. Es aconsejable que los pacientes lleven una placa o medalla identificativa en la que se indique el diagnóstico y el tratamiento y también que dispongan de un glucocorticoide inyectable para su empleo en caso de necesidad.

Finalmente, un metaanálisis reciente demuestra un ligero beneficio del tratamiento sustitutivo de los esteroides con acción androgénica, concretamente de DHEA. Este tratamiento podría ser beneficioso en mujeres premenopáusicas, y contribuiría a aliviar la sintomatología relacionada con el bajo estado anímico, fatiga, y disminución de calidad de vida. La dosis recomendada de DHEA es de 12,5-50 mg/día p.o. en una toma única matinal.

Insuficiencia suprarrenal secundaria

El déficit funcional suprarrenal se produce por una insuficiente estimulación hipotálamo-hipofisaria debida a lesiones que ocasionan un déficit en la secreción de ACTH (tumores, granulomas, lesiones vasculares, apoplejía hipofisaria cirugía o radioterapia de la región sellar). Se han descrito también casos de déficit aislado de ACTH con atrofia hipofisaria y ausencia casi total de células hipofisarias corticotropas.

Las manifestaciones clínicas y su instauración lenta y gradual son similares a las de la insuficiencia suprarrenal primaria. Las diferencias fundamentales se deben a que la ACTH no está incrementada (no existe hiperpigmentación) y a que la función mineralocorticoide está preservada (no existe hiperpotasemia ni una hipotensión tan marcada). Puede observarse también hiponatremia aunque no por natriuresis elevada sino por exceso de secreción o acción de vasopresina. En la mayoría de los casos coexisten manifestaciones de hipopituitarismo. La hipoglucemia es más frecuente e intensa sobre todo si existe déficit asociado de hormona del crecimiento (GH).

El diagnóstico se basa en la comprobación de la producción insuficiente de cortisol, asociada a la secreción disminuida o a concentraciones inadecuadamente normales de ACTH para valores bajos de cortisol. Sin embargo, las concentraciones basales de cortisol y ACTH no siempre son diagnósticas, especialmente en las formas leves en las que exista un déficit parcial. En esos casos, el diagnóstico se establece habitualmente mediante la práctica de una prueba de estimulación con ACTH. En los casos en que esta prueba no sea concluyente y se requiera una absoluta certeza en el diagnóstico o en pacientes con una agresión (cirugía, apoplejía, etc.) hipofisaria reciente, la prueba de la hipoglucemia insulínica se considera la mejor elección. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria requieren tratamiento con glucocorticoides y sólo en muy raros casos es necesario administrar también mineralocorticoides. La mayoría suele necesitar también tratamiento sustitutivo de otros déficits hormonales hipofisarios.

La inhibición de la función suprarrenal por administración crónica de glucocorticoides a dosis altas produce, cuando se interrumpe esta administración o cuando la dosis resulta insuficiente para una situación intercurrente de estrés, una insuficiencia suprarrenal funcional. Esta situación suele revertir en muchos casos tras un tiempo variable de interrupción de la administración de los fármacos, previa reducción progresiva y lenta de los mismos. Los hallazgos analíticos dependen del tipo de glucocorticoide administrado (que puede tener o no reacción cruzada con los sistemas de medición de cortisol) y del tiempo desde la interrupción. La ACTH se mantiene indosificable hasta la recuperación del eje hipotálamo-hipofisario.

Insuficiencia suprarrenal por resistencia a glucocorticoides

Diversas alteraciones, tanto congénitas como adquiridas, en el receptor de glucocorticoides o en las vías de señalización posreceptor producen una hiposensibilidad tisular al cortisol. Esta resistencia es necesariamente parcial, ya que la completa es incompatible con la vida. En algunas familias se han identificado mutaciones en el gen del receptor, que disminuyen su afinidad por el cortisol o reducen la capacidad del complejo receptor-cortisol de unirse al DNA nuclear. Las manifestaciones clínicas del cuadro son muy variables y dependen del grado de resistencia. Las concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol aumentan y mantienen en general su ritmo circadiano; en muchos casos llegan a compensar la resistencia. El incremento de ACTH conduce a un incremento en la síntesis de andrógenos y mineralocorticoides que pueden producir parte de las manifestaciones clínicas de estos pacientes (HTA, hirsutismo y pubertad precoz, entre otras). La resistencia adquirida a glucocorticoides se ha descrito en pacientes con sida y también, en menor grado, en individuos HIV seropositivos; el cortisol y la ACTH en estos casos también están aumentados, pero con cierta frecuencia no compensan la hiposensibilidad y aparecen síntomas de insuficiencia suprarrenal. La etiopatogenia de esta resistencia no está completamente aclarada. En cualquier caso, siempre que existan síntomas de insuficiencia suprarrenal (espontánea o en situaciones de estrés), los pacientes deben recibir tratamiento sustitutivo con glucocorticoides.

Insuficiencia suprarrenal aguda

La insuficiencia suprarrenal aguda o crisis addisoniana es una situación de urgencia grave que requiere un tratamiento rápido y enérgico. Puede desarrollarse en: a) pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, secundaria o terciaria, que interrumpen el tratamiento sustitutivo o no lo incrementan adecuadamente ante una complicación intercurrente; b) pacientes portadores de una insuficiencia suprarrenal crónica no conocida que desarrollan un proceso intercurrente; c) individuos previamente sanos en los que se produce una destrucción hemorrágica, masiva y rápida (apoplejía suprarrenal) de ambas glándulas suprarrenales debida a sepsis (meningococo, *Pseudomonas aeruginosa*), coagulopatías (en riesgo sujetos con heparina o anticoagulantes) o traumatismos, así como también en casos de suprarrenalectomía bilateral, en los que no se instaure el tratamiento sustitutivo correspondiente, y d) interrupción brusca de tratamiento glucocorticoide crónico.

La característica clínica más llamativa es la hipotensión arterial y la depleción de volumen plasmático debida al déficit de mineralocorticoides, motivo por el que es mucho más frecuente en los casos de insuficiencia suprarrenal primaria. El cuadro de choque hipovolémico grave responde poco a la sustitución de líquidos e incluso a las drogas vasoactivas. Clínicamente se manifiesta también por postración y anorexia intensa, náuseas y vómitos que agravan la disminución del volumen plasmático, dolores abdominales que pueden sugerir un cuadro de abdomen agudo, hipoglucemia y fiebre, generalmente de causa infecciosa. Los antecedentes de pérdida de peso, debilidad progresiva, anorexia, vómitos y la presencia de hiperpigmentación de piel y mucosas pueden sugerir el diagnóstico. La hiperpigmentación falta en las formas secundarias y terciarias y también en los casos de insuficiencia suprarrenal primaria de instauración reciente o rápida. También pueden existir antecedentes de tratamiento con glucocorticoides y su interrupción brusca, de cirugía o irradiación hipofisaria, o de cefalalgia intensa acompañada de amaurosis de aparición brusca que pueda sugerir una apoplejía hipofisaria.

Al tratarse de una urgencia médica, el tratamiento no debe demorarse en espera de los resultados hormonales confirmativos. El

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hallazgo de hiponatremia con hiperpotasemia supone una sólida sospecha diagnóstica. En caso de sospecha de apoplejía hipofisaria se practicará una RM o una TC craneal. Asimismo, se obtendrán muestras para realizar hemocultivo y urinocultivo y, antes de iniciar el tratamiento hormonal, se efectuará si es posible una extracción de sangre para determinación posterior de cortisol y ACTH. Concentraciones de cortisol inferiores a 18 µg/dL (496 nmol/L) prácticamente establecen el diagnóstico en la situación de choque en la que se encuentran estos pacientes. El tratamiento consiste en reponer las pérdidas de líquidos y sal, mediante la perfusión de suero salino isotónico en ritmo de perfusión rápido, con monitorización de la presión venosa central, además de aporte de glucosa endovenosa. Se administrarán glucocorticoides solubles (hemisuccinato de cortisol) i.v.; la dosis actualmente recomendada es 50 mg cada 6 h. Si el paciente responde en 24 h al tratamiento, se reduce la velocidad de perfusión, se inicia la ingestión oral de líquidos y se reduce la dosis de cortisol intravenoso a 50 mg cada 8 h. Gradualmente, en 3-5 días se pasa a la administración oral de cortisol. Si es necesario administrar fludrocortisol (en las formas primarias), se añadirá cuando la dosis de cortisol sea inferior a 50 mg/24 h. Una vez que el paciente se ha recuperado, se indican las dosis de mantenimiento, descritas previamente. Siempre que sea posible se instaurará el tratamiento de la causa desencadenante.

Respuesta suprarrenal insuficiente en el enfermo en situación crítica

En el curso de cuadros de sepsis y otras situaciones críticas, la respuesta suprarrenal normal puede ser insuficiente, con el consiguiente incremento de morbimortalidad. Esta insuficiencia suprarrenal en ausencia de lesiones estructurales evidentes se ha denominado «funcional» o «relativa» y es difícil de diagnosticar mediante analítica, si bien se ha relacionado con concentraciones plasmáticas de cortisol basal inferior a 18 µg/dL, o bien menor de 35 µg/dL tras administración de 250 µg de ACTH sintética. En estas condiciones, la administración de dosis fisiológicas de glucocorticoides podría mejorar la evolución de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3676-3681.

Ashley B, Grossman J. The Diagnosis and Management of Central Hypoadrenalism. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4855-4863.

Halperin I, Martínez de Osaba MJ. Valoración de la función hipotálamo-hipófiso-suprarrenal en la insuficiencia suprarrenal. Endocrinología 1999; 46: 261-264.

Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. Nat Clin Pract Neurol 2007; 3: 140-151.

Peak MM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, Newell-Price J, Doane A, Ibbotson V et al. Weight-related doping, timing and monitoring hydrocortisone replacement in patients with adrenal insufficiency. Clin Endocrinol 2004; 61: 367-375.

Hiperfunción glucocorticoide. Síndrome de Cushing

Concepto

El síndrome de Cushing se produce como consecuencia de una exposición excesiva y prolongada a la acción de las hormonas glucocorticoides. En las formas endógenas puede coexistir aumento de la secreción de mineralocorticoides, andrógenos o estrógenos. El síndrome de Cushing exógeno o yatrogénico se debe a la administración de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides o, excepcionalmente, de ACTH.

Etiopatogenia y clasificación

El hipercorticismo endógeno (tabla 20-3) puede deberse a un exceso de producción de ACTH (80%-85% de los casos) o a una hiperfunción suprarrenal no dependiente de la ACTH. La causa más frecuente (70%) de hipercorticismo endógeno ACTH dependiente en el adulto es la enfermedad de Cushing, debida a la hipersecreción crónica de ACTH hipofisaria que origina una hiperplasia suprarrenal bilateral con secreción excesiva de cortisol y también de andrógenos suprarrenales y 11-DOCA. Esta enfermedad suele aparecer entre los 20 y los 40 años y es más frecuente en mujeres (3-8:1). La hiperplasia suprarrenal suele ser difusa, pero puede ser también micronodular o macronodular en un 20% de los casos. La causa más frecuente de enfermedad de Cushing son los tumores hipofisarios de pequeño tamaño (microadenomas); son menos frecuentes (menos del 10% de los casos) los mayores de 10 mm. Los carcinomas que producen invasión local y metástasis a distancia son muy raros, y estos tumores no suelen formar parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1. En algunos tumores con crecimiento agresivo se han observado mutaciones somáticas del gen del receptor de glucocorticoides que podrían explicar su menor inhibición por el cortisol y su mayor tendencia al crecimiento. También se han identificado mutaciones en el gen de la POMC.

La secreción de ACTH por tumores no hipofisarios, o síndrome de Cushing por ACTH ectópica, representa alrededor del 15% de los casos del síndrome en varones adultos. Una amplia variedad de tumores puede producir ACTH biológicamente activa capaz de originar el síndrome (tabla 20-4). En el 50% de los casos se trata de carcinomas pulmonares de células pequeñas, y dada la elevada incidencia de estos tumores la prevalencia de síndrome de Cushing asociado podría ser muy superior a la referida. El síndrome de Cushing por secreción ectópica de CRH es excepcional.

El síndrome de Cushing suprarrenal no dependiente de la ACTH (15% de los casos de hipercorticismo endógeno) se debe a tumores de la corteza suprarrenal y también a formas infrecuentes de hiperplasia o displasia nodular. En los niños, el carcinoma suprarrenal constituye la causa más frecuente; en los adultos, los adenomas son tres veces más frecuentes que los carcinomas. Alrededor del 95% de los carcinomas suprarrenales son funcionantes, con producción de cortisol (50%), andrógenos (30%), estradiol (12%) o mineralocorticoides (raros).

Tabla 20-3 Clasificación del síndrome de Cushing y frecuencia de presentación

	FRECUENCIA (%)
Síndrome de Cushing dependiente de la ACTH	
Enfermedad de Cushing hipofisaria	70
Enfermedad de Cushing asociada con el síndrome de MEN-1	Rara
Síndrome de Cushing por ACTH ectópica	10-15
Síndrome de Cushing por CRH ectópica	Rara
Síndrome de Cushing no dependiente de la ACTH	
Tumores suprarrenales: adenomas y carcinomas	15
Hiperplasia suprarrenal micronodular pigmentada	<2
Hiperplasia suprarrenal macronodular (incluye síndrome de McCune-Albright)	<2
Síndrome de Cushing exógeno (causa más frecuente)	
Administración dosis suprafisiológicas de glucocorticoides o ACTH	
Seudo-Cushing o hipercorticismo en ausencia de síndrome de Cushing	
Alcoholismo	
Depresión mayor	
Obesidad mórbida	
Diabetes mellitus mal controlada	

ACTH: hormona corticotropa; CRH: hormona hipotalámica liberadora de ACTH; GIP: polipéptido inhibidor gástrico; MEN-1: neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

Tabla 20-4 Tumores que pueden producir ACTH ectópica y frecuencia aproximada

TUMOR	FRECUENCIA APROXIMADA (%)
Carcinoma de pulmón (tumores de células pequeñas)	50
Timomas	10
Tumores de páncreas (tumores insulares, carcinoma de células pequeñas y carcinoide)	10
Carcinoma medular de tiroides	5
Feocromocitomas, neuroblastomas, paragangliomas	5
Carcinoide bronquial y de otras localizaciones	2
Otros	18

ACTH: hormona corticotropa.

La hiperplasia suprarrenal micronodular o displasia suprarrenal micronodular pigmentada primaria es una forma de síndrome de Cushing ACTH independiente de aparición esporádica (con frecuencia peripuberal) o familiar, bien aislada o bien como parte de un síndrome tumoral multisistémico, el complejo de Carney. Este síndrome, de herencia autosómica dominante, cursa con tumores multicéntricos y bilaterales en diversos órganos (mixomas cardíacos, tumores corticosuprarrenales, tumores de células de Sertoli, tumores hipofisarios y schwannomas) y lesiones cutáneas tipo lentigos y nevos azules. Se han identificado hasta la fecha varios genes (*PRKAR1A, PDE11A, PDE8B* y *MYH8*) involucrados en la enfermedad.

La hiperplasia macronodular bilateral representa otra causa infrecuente de síndrome de Cushing ACTH independiente que ocurre con mayor frecuencia en varones y es muy a menudo esporádica. Las glándulas suprarrenales presentan una marcada hiperplasia y múltiples macronódulos (mayores de 5 mm) no pigmentados, como consecuencia del estímulo de diversos péptidos (interleucina-1, polipéptido inhibidor gástrico o GIP, vasopresina, agentes β-adrenérgicos, serotonina, hormona luteinizante, gonadotropina coriónica, serotonina o leptina) para los que en condiciones normales no suelen existir receptores en la corteza suprarrenal. El primero de estos cuadros que se describió fue el hipercorticismo tras la ingesta, que se acompaña de concentraciones indetectables de ACTH y se debe a la expresión ectópica y aberrante en las células corticosuprarrenales de receptores de GIP. En otros casos, la hiperplasia macronodular puede tener un origen genético como en el síndrome de McCune-Albright (por mutación en el gen *GNAS1* que codifica la subunidad α de la proteína G), el MEN-1, o debido a mutaciones en el gen *(MC2R)* del receptor de ACTH. En la resistencia primaria parcial del receptor glucocorticoide existe un incremento de cortisol y de ACTH circulantes que no ocasiona clínica. Se trata de una enfermedad familiar debida a una mutación del gen del receptor glucocorticoide.

Existen ciertas situaciones clínicas asociadas a *hipercorticismo en ausencia de síndrome de Cushing*. Algunas de ellas (alcoholismo, trastornos depresivos o psiquiátricos, obesidad mórbida, diabetes mal controlada o embarazo) pueden presentar ciertas semejanzas clínicas con el síndrome de Cushing, razón por la que clásicamente se conocen como síndrome de seudo-Cushing. En el caso del alcoholismo, por ejemplo, pueden existir alteraciones bioquímicas sugestivas, como aumento del cortisol plasmático y del cortisol libre urinario, pérdida frecuente del ritmo circadiano e insuficiente inhibición con dosis débiles de dexametasona. El incremento de cortisol circulante podría deberse a una alteración en su metabolismo hepático causada por una disminución en la actividad de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Existen otras situaciones de *hipercorticismo en ausencia de síndrome de Cushing* (estrés físico importante, anorexia nerviosa y desnutrición, deportistas de élite o amenorrea hipotalámica) sin semejanza clínica con el síndrome de Cushing.

La administración de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (o excepcionalmente de ACTH) es la causa más frecuente de hipercorticismo, el síndrome de Cushing yatrógeno. No existe aumento de producción de cortisol, y con la administración de glucocorticoides se produce atrofia suprarrenal bilateral. Los pacientes presentan manifestaciones de hipercorticismo y se hallan en situación funcional de insuficiencia suprarrenal que se pone de manifiesto si se interrumpe de forma brusca la administración de dichos fármacos.

Anatomía patológica

En la mayoría de los casos de enfermedad de Cushing existe un microadenoma hipofisario (3-10 mm de diámetro) que suele ser cromófobo, con diferentes grados de inmunorreactividad para ACTH y otros péptidos derivados de la POMC; los carcinomas son excepcionales. El microscopio electrónico muestra la presencia de gránulos de 200-700 nm de diámetro y microfilamentos perinucleares característicos de 70 nm de diámetro. Algunos tumores pueden secretar otras hormonas además de ACTH (subunidad α, prolactina, GH). En ciertos casos pueden observarse cambios hialinos en las células corticotropas no tumorales (células de Crooke), probablemente debidos al aumento de cortisol plasmático.

En la enfermedad de Cushing y en los síndromes de producción ectópica de ACTH se encuentra una hiperplasia suprarrenal bilateral difusa cuya gravedad depende del tiempo de evolución y de la intensidad del exceso de ACTH. En el 8%-40% de los pacientes existe hiperplasia micronodular o macronodular. Estos pacientes presentan una edad media unos 10 años superior a la de aquellos con hiperplasia difusa. En la hiperplasia suprarrenal micronodular aparecen micronódulos productores de cortisol no dependientes de la secreción de ACTH. El peso de las suprarrenales es normal o ligeramente elevado. Los nódulos miden 1-5 mm de diámetro, presentan células grandes y globulares con citoplasma eosinofílico o claro y que contienen numerosos gránulos de pigmento (lipofuscina) que pueden oscurecerse por melanización (neuromelanina). En la hiperplasia macronodular, las glándulas son grandes (en ocasiones hasta 500 mg) y contienen numerosos nódulos no pigmentados de más de 5 mm de diámetro, separados por un estruma glandular hipertrófico.

Los adenomas suprarrenales están compuestos por células claras y otras con escaso contenido lipídico que recuerdan a las células de la zona reticular normal. De manera esporádica se observan adenomas de color marrón oscuro o negro («adenomas negros») debido a su contenido de pigmento (lipofuscina o neuromelanina). La distinción entre adenoma y carcinoma bien diferenciado es difícil. Como criterios de malignidad se aceptan la invasión vascular, la presencia de mitosis atípicas y de menos de un 25% de células claras y necrosis, además de un índice de proliferación Ki-67 elevado. Si bien los carcinomas suelen ser más grandes, el tamaño no constituye un criterio de malignidad. Los adenomas suprarrenales, especialmente los asociados con hiperandrogenismo, pueden ser grandes; hay, por tanto, un gran solapamiento entre tumores benignos y malignos.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas aparecen en general progresivamente. La obesidad es el signo más frecuente (tabla 20-5). Habitualmente es centrípeta y abarca tronco, abdomen (fig. 20-3), cara, cuello (cuello de búfalo) y fosas supraclaviculares. Es mucho más intensa en los niños que en los adultos. La facies aparece redondeada (facies de luna llena) y rubicunda (fig. 20-4). El incremento de peso está relacionado en parte con una situación de hiperinsulinismo secundario al hipercorticismo que estimula la lipogénesis. A menudo existe debilidad muscular, atribuible a una miopatía esteroide proximal de extremidades superiores e inferiores, e incluso de los músculos glúteos. En los pacientes con síndrome de Cushing por ACTH ectópica, la miopatía puede llegar a ser muy intensa, agravada por la hipopotasemia frecuente en estos pacientes.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 20-5 Cuadro clínico más frecuente en el síndrome de Cushing

CUADRO CLÍNICO	FRECUENCIA (%)
Obesidad centrípeta	79-97
Cara de luna llena	50-94
Miopatía (debilidad muscular)	24-90
Cambios en la piel	51-84
Trastornos menstruales	55-80
Hipertensión arterial	74-87
Trastornos psíquicos	31-86
Intolerancia a la glucosa	39-90
Osteoporosis	40-50
Litiasis renal	15-19

Se pueden observar estrías cutáneas de color rojo violáceo, sobre todo en abdomen (v. fig. 20-3), caderas, mamas y cara interna de los brazos, axilas y muslos. Son más frecuentes e intensas en los pacientes jóvenes. La piel es fina y frágil, atrófica, por pérdida de tejido graso subcutáneo, y las equimosis y los hematomas aparecen espontáneamente o tras traumatismos mínimos. Las heridas cicatrizan lentamente y se pueden observar áreas de acantosis nigricans. En los casos que cursan con secreción aumentada de ACTH existe aumento de pigmentación cutánea, similar al descrito en la enfermedad de Addison, que suele ser más intensa en los pacientes con producción ectópica. Son frecuentes la oligomenorrea o la amenorrea y, si existe hiperandrogenismo, pueden observarse seborrea, acné, hirsutismo y signos de virilización en casos graves.



Figura 20-3 Obesidad central y estrías abdominales en paciente con enfermedad de Cushing.

La HTA moderada, con renina baja y con presiones diastólicas superiores a 95-100 mm Hg, es bastante habitual. Probablemente está relacionada con una expansión del volumen extracelular por retención de sodio. Se observan edemas, sobre todo si coexiste incremento de mineralocorticoides. Hay intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo, resistencia incrementada a la insulina y diabetes mellitus en un 10%-15% de pacientes lo que, unido a la HTA, la obesidad y a una situación proaterotrombótica característica, condiciona una mortalidad de origen cardiovascular que dobla a la de la población general. Muchos pacientes, probablemente más del 50%, presentan trastornos psíquicos: depresión, labilidad emocional, irritabilidad, ansiedad, accesos de pánico e incluso cuadros paranoicos. No es raro el insomnio, relacionado con la elevación nocturna del cortisol. La osteoporosis es común y puede ser muy intensa, con aplastamientos vertebrales, fracturas costales o de otra localización. La necrosis vascular de la cabeza femoral o humeral es rara. Existe absorción intestinal del calcio disminuida e hipercalciuria que propicia la formación de cálculos urinarios, así como inmunodepresión que favorece las infecciones.

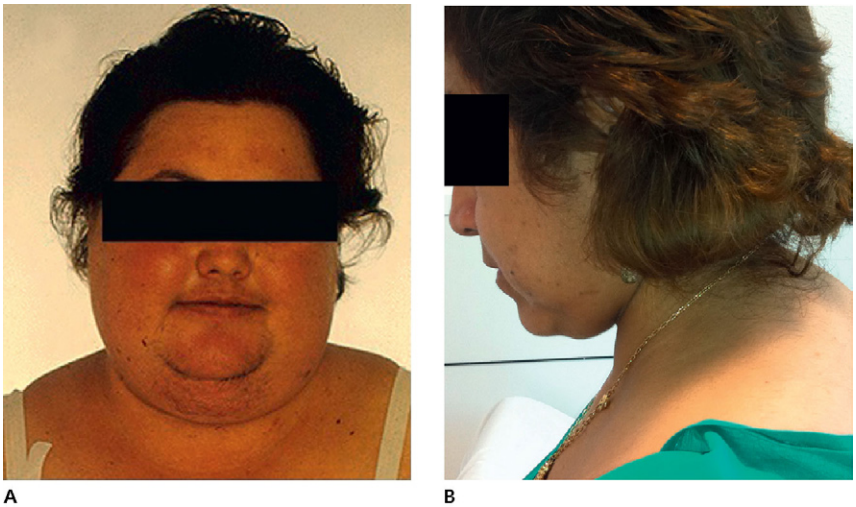
En los niños hay retraso del crecimiento y de la maduración ósea. Además de su acción catabólica, los glucocorticoides disminuyen la secreción de GH y su respuesta a diversos estímulos, alterando el tono somatostatinérgico.

Diagnóstico

Diagnóstico del hipercorticismo

Los enfermos afectos de síndrome de Cushing producen cantidades excesivas de cortisol durante períodos prolongados, aunque no siempre continuos. Por esta razón, las determinaciones aisladas de ACTH y cortisol tienen escaso valor, ya que pueden estar dentro de límites normales; la pérdida de ritmo circadiano, constante en el síndrome de Cushing, es un fenómeno muy precoz, cuya objetivación contribuye a realizar el diagnóstico del mismo.

Una vez descartada la causa exógena, el hipercorticismo endógeno se demuestra por el hallazgo de: a) un aumento de la excreción de cortisol libre en orina, superior a 100 µg/24 h; b) un valor de cortisol plasmático a las 8:00 a.m. igual o superior a 1,8-2 µg/dL (50-55 nmol/L) tras la administración oral de 1 mg de dexametasona a las 23:00 h o, mejor, después de la prueba de inhibición débil con 2 mg de dexametasona durante 2 días, y c) valores de cortisol en saliva a las 12:00 de la noche superiores a 1,6 ng/mL (4,4 nmol/L). Habitualmente es necesario realizar dos de las tres pruebas de



A B

Figura 20-4 Cara de luna llena, rubicundez facial, hirsutismo y giba dorsal en pacientes afectadas de síndrome de Cushing. Imagen de frente **(A)** y perfil **(B)**.

cribado y solicitar 2-3 determinaciones de cortisol en orina y saliva. El diagnóstico se confirma si al menos existen dos resultados inequívocamente anormales. Si los resultados de estas pruebas son normales se puede descartar el síndrome de Cushing, a menos que sea muy leve o cíclico.

El cortisol libre en orina superior a tres veces el límite superior del rango normal se considera un resultado positivo irrefutable, mientras que valores inferiores hacen incierto el diagnóstico y requieren la realización de otras pruebas. La determinación de cortisol en orina mediante cromatografía líquida y/o espectrometría de masas incrementa significativamente la especificidad de esta prueba. La prueba de inhibición con 1 mg de dexametasona y, en mucho menor grado, la de inhibición débil puede dar resultados falsamente positivos, sobre todo en grandes obesos, alcohólicos, depresivos y pacientes tratados con fármacos que aceleran el metabolismo de la dexametasona. La determinación de cortisol salival a medianoche es una prueba muy fiable, que demuestra la pérdida de ritmo circadiano. Tiene además la ventaja de no requerir ingreso hospitalario y permite realizar varias determinaciones en diferentes días.

En los pacientes con depresión grave, en los que las pruebas mencionadas pueden sugerir hipercorticismo, el diagnóstico diferencial puede hacerse mediante la administración de CRH tras dexametasona (se produce inhibición de la secreción de cortisol a diferencia de lo que ocurre en pacientes con síndrome de Cushing) o, con menor frecuencia, mediante una hipoglucemia insulínica, en la que estos pacientes presentan una elevación normal del cortisol, frente a la ausencia de respuesta observada en el hipercorticismo por síndrome de Cushing. En los casos poco frecuentes de resistencia a los glucocorticoides el ritmo circadiano es normal, aunque con valores altos, y la respuesta de cortisol a la hipoglucemia insulínica, también. La administración de dexametasona normaliza, generalmente en dosis más elevadas que las habituales, los valores de ACTH, cortisol y andrógenos.

Diagnóstico etiológico

Una vez confirmado el diagnóstico de hipercorticismo hay que establecer su causa. Es preciso distinguir las formas de hipercorticismo dependiente (hipofisario o ectópico) y no dependiente (tumores o hiperplasias primarias micro- o macronodulares suprarrenales) de ACTH. En esta etapa diagnóstica deben efectuarse dos tipos de pruebas: unas que, a través del examen del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, ayudan a establecer el origen de la hiperproducción de cortisol y otras que sirven para localizar la lesión.

La determinación de ACTH (preferiblemente en 2-3 días diferentes) por un método sensible y específico (IRMA), junto con la de cortisol plasmático, proporciona información muy útil. En los síndromes de Cushing por tumores suprarrenales productores de cortisol, y en las hiperplasias micro- o macronodulares primarias, las concentraciones de ACTH son indetectables o muy bajas (inferiores a 5 pg/mL [1,1 pmol/L]). En cuanto a la diferenciación de la secreción ectópica de ACTH de la de los adenomas hipofisarios, las concentraciones de ACTH pueden ser normales o elevadas en ambos casos (en general superiores a 15-20 pg/mL o 3,3-4,4 pmol/L), pero suelen ser más altas en la producción ectópica. Los tumores productores de ACTH ectópica pueden secretar fragmentos de ACTH o *big* ACTH biológicamente activos que no son detectados por IRMA pero sí por RIA. Por esta razón, las determinaciones de ACTH por IRMA en los síndromes de producción ectópica pueden proporcionar valores engañosamente bajos.

La prueba de estimulación con CRH puede ser útil en la evaluación etiológica del síndrome de Cushing y está especialmente indicada en casos en los que las concentraciones de ACTH son menos concluyentes (5-20 pg/mL). También puede resultar útil la prueba de inhibición con dosis elevadas de dexametasona sola o combinada con CRH. En pacientes con síndrome de Cushing por ACTH ectópica de causa oculta en los que el hipercorticismo puede preceder en muchos meses, e incluso en años, al diagnóstico de la neoplasia, a veces es muy difícil su diferenciación de una enfermedad de Cushing, ya que las pruebas de laboratorio pueden dar resultados no concluyentes.

Exploraciones complementarias

La RM craneal es el método de elección para la identificación de adenomas hipofisarios secretores de ACTH. La administración combinada de contraste magnético (gadolinio) permite identificar tumores de 3-4 mm de diámetro. Dada la frecuencia de adenomas hipofisarios no secretores de pequeño tamaño, clínicamente silentes (incidentalomas), la observación de una lesión no asegura el origen hipofisario del proceso.

En ausencia de una imagen clara de adenoma (inferior a 5-6 mm) se recomienda practicar una cateterización selectiva simultánea y bilateral de los senos petrosos inferiores en situación de hipercorticismo activo. En esta exploración se mide la ACTH basal y a los 3, 5 y 10 min tras la administración de 100 µg de CRH intravenoso, en muestras obtenidas en ambos senos petrosos inferiores y en una vena periférica (tabla 20-6). Si el gradiente entre las concentraciones de ACTH en senos petrosos y en sangre periférica es superior o igual a 2 en las muestras basales o superior o igual a 3 tras CRH, se acepta que la ACTH es de origen hipofisario. Esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad del 95% y 93%, respectivamente.

La TC (primera elección) y la RM de las suprarrenales son el paso siguiente tras el diagnóstico de síndrome de Cushing ACTH independiente (fig. 20-5). Los carcinomas suelen ser de mayor tamaño que los adenomas en el momento del diagnóstico (fig. 20-6), y puede presentarse también necrosis, hemorragia o calcificación, además de una mayor atenuación (en general superior a 20 unidades Hounsfield) en la TC. La demostración de captación de contraste en la TC y en la tomografía por emisión de positrones con fluoro-desoxi-glucosa (PET-FDG) ayuda también al diagnóstico de carcinoma suprarrenal (fig. 20-7). En la enfermedad de Cushing, la TC o la RM de suprarrenales pueden mostrar una hiperplasia bilateral difusa o nódulos bilaterales que pueden confundirse con adenomas suprarrenales o con hiperplasias macronodulares. En estos casos puede ser útil la gammagrafía con yodometilnorcolesterol, ya que la visualización unilateral apoya el diagnóstico de adenoma suprarrenal benigno. También se ha utilizado la gammagrafía para localizar tejido suprarrenal ectópico o restos suprarrenales después de suprarrenalectomía bilateral.

Cuando se sospeche la existencia de un tumor secretor de ACTH ectópica (rápida evolución, mayores concentraciones de ACTH y de cortisol urinario, e hipopotasemia) se empleará la TC torácica (más del 50% de los casos de producción ectópica de ACTH se asocian con

Tabla 20-6 Cateterismo de senos petrosos inferiores en el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing ACTH-dependiente

ORIGEN DEL ACTH	HIPOFISARIO				ECTÓPICO			
	ACTH tras CRF (pg/L)							
	0'	3'	5'	10'	0'	3'	5'	10'
S. P. izquierdo	106	297	368	399	97	101	99	86
S. P. derecho	115	387	551	410	99	97	102	79
Vena periférica	54	76	89	104	103	101	96	99

ACTH: hormona corticotropa; CRF: factor hipotalámico estimulador de ACTH.
Determinación simultánea de ACTH en vena periférica y en ambos senos petrosos (S. P.) inferiores tras la inyección de 100 µg de CRF i.v. El ACTH de origen hipofisario muestra un gradiente 2:1 entre senos petrosos y periferia en situación basal, y un gradiente máximo superior a 5:1 tras CRF. El ACTH de origen ectópico no muestra gradiente entre senos petrosos y periferia.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

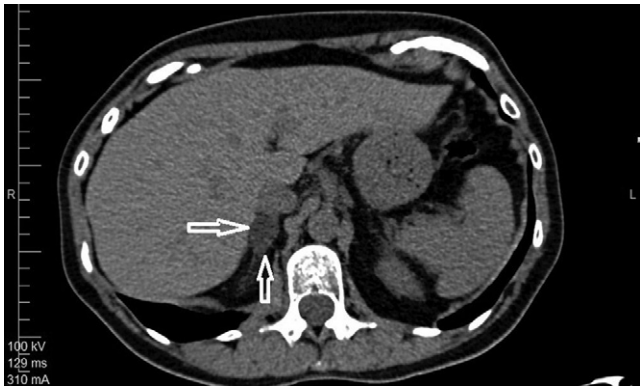


Figura 20-5 Imagen de adenoma suprarrenal derecho obtenida por TC *(flechas)*.

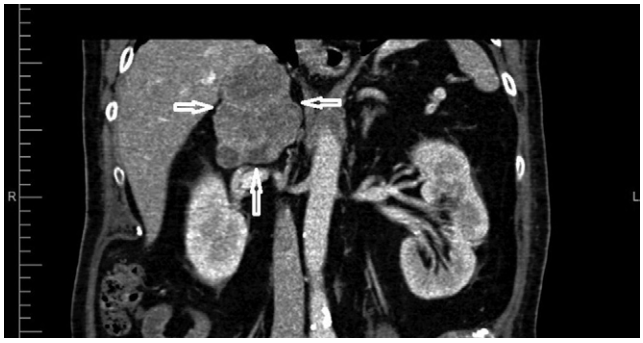


Figura 20-6 Carcinoma suprarrenal derecho productor de cortisol. Imagen obtenida por TC. Masa sólida de contornos irregulares con captación heterogénea.

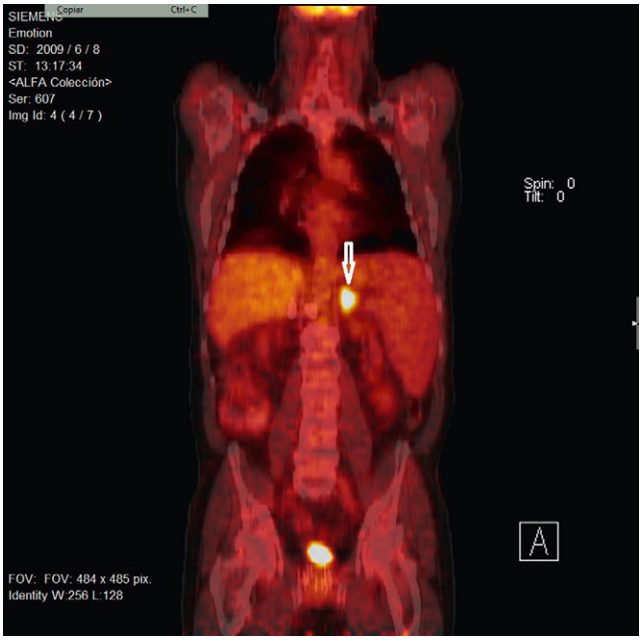


Figura 20-7 Carcinoma suprarrenal. Imagen obtenida mediante tomografía por emisión de positrones (fluorodesoxiglucosa, PET-FDG). Captación anómala intensa (SUV máximo de 12,7) en glándula suprarrenal izquierda.

carcinomas pulmonares de células pequeñas) y abdominal. Cuando no existen datos de sospecha de localización, la exploración de mayor rendimiento parece ser la gammagrafía con un análogo de somatostatina, el octreótido, marcado con ^{111}In o ^{123}I, ya que estos tumores suelen ser ricos en receptores de somatostatina. Esta exploración localiza el tumor primario, e indica la extensión de la lesión y su potencial respuesta terapéutica a estos fármacos.

Pronóstico

El síndrome de Cushing no tratado cursa con un empeoramiento gradual de todas las manifestaciones clínicas del cuadro que pueden conducir a la muerte, en general por enfermedad cardiovascular o infecciones bacterianas o micóticas. Los pacientes presentan una morbilidad elevada por diabetes mellitus de difícil control con resistencia a la insulina, HTA y trastornos electrolíticos graves, procesos infecciosos, osteoporosis y afección psiquiátrica. Todas estas manifestaciones pueden controlarse, o al menos mejoran, con la normalización del hipercorticismo. Un reciente metaanálisis indica que el riesgo de mortalidad en sujetos curados es similar a la población control.

Tratamiento

El tratamiento del Cushing endógeno consiste en identificar y suspender la fuente exógena de glucocorticoides, si es preciso de forma paulatina. En la enfermedad de Cushing debe intentarse extirpar el adenoma hipofisario de forma completa y preservar al mismo tiempo la función adenohipofisaria. Dado que la mayoría de los pacientes tiene un microadenoma hipofisario intraselar, el tratamiento de elección, tanto en niños como en adultos, es la adenomectomía selectiva transesfenoidal, que consigue un 70%-85% de curaciones. Cuando el origen hipofisario de la ACTH está totalmente claro, en individuos adultos y sobre todo si existe enfermedad persistente tras una primera intervención puede estar indicado practicar una hemihipofisectomía o una hipofisectomía total. La suprarrenalectomía total bilateral puede ser otra alternativa terapéutica, que ha de tenerse en cuenta tras una primera cirugía fallida; de esta manera se podría evitar el panhipopituitarismo a que da lugar la hipofisectomía completa, en especial si la fertilidad es un factor que ha de considerarse.

En los macroadenomas, especialmente los extraselares, la tasa de curación no supera el 50%-60%, y es peor cuanto mayor es la extensión extraselar. Después de la intervención, la aparición de insuficiencia suprarrenal (en especial en las primeras 24-48 h) es predictiva de curación, mientras que la secreción preservada de cortisol indica riesgo de enfermedad persistente. La enfermedad de Cushing puede recidivar después de más de 10 años de la exéresis, lo que exige practicar revisiones periódicas de manera indefinida. La irradiación hipofisaria suele reservarse para tratar la enfermedad persistente tras la intervención quirúrgica o recidiva, especialmente en niños y adolescentes. La radioterapia externa fraccionada convencional ha dado paso a la radiocirugía estereotáxica con fotones o, más recientemente, protones, que permite un tratamiento más eficaz y selectivo sobre la región de interés, en una sola sesión, y con mejores resultados en cuanto a remisión, toxicidad, y efectos secundarios, lo que incluye el desarrollo de hipopituitarismo.

El tratamiento médico suele practicarse como preparación para la cirugía hipofisaria o suprarrenal y debe realizarse de forma obligada mientras se espera la aparición de los efectos beneficiosos del tratamiento radioterápico y en los enfermos en los que ha fracasado el tratamiento quirúrgico o no son candidatos a la cirugía. Se emplean fármacos que interfieren en la esteroidogénesis, con monitorización de su respuesta ya que pueden llegar a provocar insuficiencia suprarrenal, por lo que debe ajustarse la dosis de forma precisa. Puede emplearse ketoconazol (primera elección) en dosis de 0,4-1,2 g/día, o metopirona (1-4,5 g/día) por vía oral o la combinación de ambos en casos refractarios. El etomidato en perfusión (0,1-0,3 mg/kg de peso y hora) durante 10 h es una opción para controlar con rapidez casos de hipercorticismo grave.

Recientemente, el pasireótido (un análogo de somatostatina con alta afinidad por receptores tipo 5) y los agonistas dopaminérgicos como la cabergolina, o la combinación de ambos, han demostrado ser beneficiosos en el control del hipercorticismo en pacientes con

enfermedad de Cushing persistente o recurrente. Por último, como terapia coadyuvante en el carcinoma suprarrenal o en situaciones excepcionales se puede emplear el mitotano (op'DDD), fármaco adrenalítico que en dosis de 2-4 g/día durante 6-9 meses llega a producir una destrucción suprarrenal (por lo que es necesario el tratamiento sustitutivo) con conservación de la secreción de aldosterona. Se recomienda titular la dosis progresivamente para conseguir concentraciones séricas de mitotano (14-20 µg/mL) eficaces y menos tóxicas.

El tratamiento del síndrome de producción ectópica de ACTH consiste, siempre que sea posible, en la extirpación del tumor responsable. Con raras excepciones, entre las que se encuentran los carcinoides bronquiales, el tumor suele ser inoperable en el momento del diagnóstico. El hipercorticismo puede controlarse con el tratamiento farmacológico, o en casos de tumor oculto mediante suprarrenalectomía bilateral. Pueden emplearse análogos de somatostatina, sobre todo en los tumores carcinoides, cuando se haya demostrado presencia de receptores.

El tratamiento de los tumores suprarrenales es quirúrgico. Salvo en tumores muy grandes o cuando se sospecha la existencia de un carcinoma la cirugía laparoscópica es la técnica habitual. La extirpación de un adenoma implica el 100% de curación, si bien suele acompañarse de insuficiencia suprarrenal transitoria por atrofia de la glándula contralateral que requiere tratamiento sustitutivo hasta que se recupera la función normal, situación que puede tardar meses o años en suceder. El carcinoma suprarrenal tiene muy mal pronóstico. Siempre que sea posible debe hacerse una extirpación total, seguida de tratamiento con mitotano para controlar los síntomas endocrinos. En los casos en los que la extirpación del carcinoma es completa, el mitotano podría incluso mejorar la supervivencia. Se han utilizado también quimioterapia y radioterapia, con poco éxito. La suprarrenalectomía bilateral es el tratamiento indicado de las hiperplasias micro- o macronodulares primarias. En el caso de la hiperplasia macronodular primaria puede realizarse en ocasiones suprarrenalectomía unilateral y, en algunos casos leves en los que se demuestran receptores anómalos, se puede intentar tratamiento médico en función del receptor encontrado. La ablación (quirúrgica o farmacológica) de ambas suprarrenales obliga a tratamiento sustitutivo crónico con glucocorticoides y, casi siempre, también con fludrocortisona.

Síndrome de Nelson

En algunos pacientes afectados por síndrome de Cushing de origen hipofisario, la suprarrenalectomía bilateral puede inducir un crecimiento rápido del tumor hipofisario que puede ser agresivo y alcanzar un gran tamaño asociado a hipersecreción de ACTH y β-lipotropina. Este cuadro, denominado síndrome de Nelson, presenta una prevalencia del 8% al 50% y un intervalo desde la suprarrenalectomía muy variable (0,5 a 24 años) según las series descritas.

El cuadro clínico clásico incluye una intensa hiperpigmentación cutánea y mucosa, cefalalgias, defectos campimétricos, en ocasiones afección de pares craneales y presencia de un macroadenoma hipofisario, con frecuencia invasivo, o bien de un carcinoma. Los dos criterios básicos para establecer el diagnóstico son demostrar crecimiento de la lesión hipofisaria y/u objetivar concentraciones elevadas de ACTH (en general superiores a 500 ng/dL) o elevación progresiva significativa (superior al 30%) de la ACTH tras la suprarrenalectomía en varias determinaciones sucesivas. El desarrollo de este síndrome puede prevenirse en parte mediante la irradiación hipofisaria practicada antes de la suprarrenalectomía o inmediatamente después. La RM permite la detección precoz de cambios hipofisarios tras la suprarrenalectomía, por lo que los cuadros clásicos de síndrome de Nelson no suelen verse hoy en día, y conceptualmente ante situaciones de este tipo se hace referencia a «corticotropinomas con progresión tumoral tras la suprarrenalectomía». La extirpación del tumor constituye el tratamiento de elección. La radioterapia, sobre todo si no se indicó previamente, los agonistas dopaminérgicos, algunos análogos de somatostatina (pasireótido) y algunos agentes alquilantes (temozolomida) se pueden usar en casos refractarios.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2454-2462.

Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 632-642.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526-1540.

Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med 2011; 96: 632-642.

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN MINERALOCORTICOIDE

Hipofunción mineralocorticoide. Hipoaldosteronismos

En el apartado de insuficiencia suprarrenal primaria ya se ha expuesto la hipofunción mineralocorticoide asociada a esta entidad. A continuación se describen los trastornos que cursan con hiposecreción aislada de hormonas mineralocorticoides. Se distinguen tres grupos: a) hipoaldosteronismo secundario; b) hipoaldosteronismo primario aislado, y c) seudohipoaldosteronismo (tabla 20-7). Además, debe recordarse el hipoaldosteronismo asociado a las formas perdedoras de sal de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa o colesterol desmolasa.

Hipoaldosteronismo secundario o hiporreninémico

Cursa con hiperpotasemia, concentraciones bajas de aldosterona en orina y plasma, y bajas de renina; en el 50% de los casos existe acidosis metabólica tubular. A menudo se asocia a diabetes mellitus tipo 2 con nefropatía diabética y moderada insuficiencia renal. El 50% de los pacientes, generalmente de 50-70 años presenta HTA. Se ha descrito también en pacientes no diabéticos con trastornos renales, como nefropatía intersticial, lupus eritematoso sistémico con nefropatía lúpica, mieloma múltiple, amiloidosis renal y sida.

Las concentraciones de renina y aldosterona bajas no aumentan con la restricción sódica; en cambio, la aldosterona aumenta tras administración de ACTH y potasio. Por este motivo se interpretó que podía tratarse de una hiporreninemia primaria, probablemente en el contexto de una enfermedad renal con lesión del aparato yuxtaglomerular y defecto en la liberación de renina o en la conversión de prorrenina a renina. Sin embargo, parecen existir diversos mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de la hiporreninemia, tales como: a) actividad disminuida del sistema nervioso autónomo con déficit de noradrenalina necesaria para la secreción de renina; b) secreción de formas anómalas de renina; c) disminución de la calicreína activadora de la prorrenina; d) déficit de prostaciclina que, por su acción vasodilatadora, aumenta la renina y la angiotensina II; e) aumento de la secreción del péptido natriurético auricular, inhibidor de la renina y la aldosterona, y f) defectos enzimáticos, con concentraciones altas de 18-hidroxicorticosterona y respuestas exageradas a la perfusión de angiotensina II. A menudo concurren varios factores

Tabla 20-7 Clasificación de los hipoaldosteronismos

Hipoaldosteronismo secundario
Hipoaldosteronismo hiporreninémico
Hipoaldosteronismo primario
Adquirido
Congénito
Seudohipoaldosteronismo
Tipo I
Tipo II

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en pacientes de edad avanzada, encamados y con aportes muy restrictivos de sodio.

La hiperpotasemia se debería al déficit de aldosterona, y también al aporte dietético de potasio y al efecto de la hiperglucemia y la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos. Excluidas la insuficiencia renal grave y otras causas de hiperpotasemia (la hemólisis, la trombocitosis y la leucocitosis) y los fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina (betabloqueantes, inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores de la ECA, ciclosporina y heparina), debe considerarse este diagnóstico en pacientes mayores con hiperpotasemia no explicada por la insuficiencia renal con diabetes mellitus tipo 2 y concentraciones bajas de renina y de aldosterona.

Si la hiperpotasemia es leve y el electrocardiograma normal, puede ser suficiente suspender los fármacos que pueden agravar la hiperpotasemia y realizar controles periódicos. En pacientes con HTA grave o trastornos del ritmo cardíaco, el primer tratamiento es la administración de diuréticos y resinas de intercambio, con carácter urgente y en régimen hospitalario. Si existe hiperpotasemia persistente o intensa sin HTA se iniciará tratamiento con fludrocortisona.

Hipoaldosteronismo primario adquirido

Los diuréticos ahorradores de potasio son posiblemente la principal causa de hiperpotasemia por déficit de actividad de aldosterona, ya sea por antagonismo en su receptor tubular (espironolactona, eplerenona) o por cierre de canales de sodio en los túbulos (amilorida, triamterene, y antibióticos como trimetoprim y pentamidina).

La heparina y los compuestos heparinoides pueden disminuir la biosíntesis de aldosterona, con aumento compensatorio de renina y angiotensina II, a menos que existan otras alteraciones asociadas del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como en la diabetes mellitus.

Hipoaldosteronismo primario congénito. Déficit de aldosterona sintasa

Los últimos tres pasos de la biosíntesis de la aldosterona están catalizados por la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2), de la familia del citocromo P_{450}. Su actividad está regulada por las concentraciones de potasio. Su déficit conduce a una deficiencia aislada de la secreción de aldosterona. Es un trastorno raro, causado por una mutación del gen *CYP11B2,* y que se transmite por herencia autosómica recesiva. Cursa con concentraciones bajas de aldosterona y sus metabolitos y acumulación de los precursores 18-hidroxicorticosterona y sus metabolitos.

Diversas mutaciones producen distintos grados de afección de la función enzimática, lo que conlleva una gran variabilidad clínica. La forma neonatal es muy grave, a menudo mortal. Durante la infancia aparecen pérdidas renales de sodio con grados variables de hiponatremia e hiperpotasemia, mientras que los adultos suelen estar asintomáticos. El tratamiento consiste en la administración de suplementos de sal y fludrocortisona.

Otros trastornos congénitos ya mencionados como causa de insuficiencia suprarrenal primaria de origen genético —la adrenoleucodistrofia, la hipoplasia suprarrenal congénita y la hiperplasia suprarrenal lipoidea— pueden cursar con insuficiencia mineralocorticoide.

Seudohipoaldosteronismo

El *seudohipoaldosteronismo tipo I* se define como una resistencia a la acción de la aldosterona y cursa con hiperpotasemia, hiponatremia, pérdida renal de sodio, hipotensión arterial y elevación de las concentraciones plasmáticas de renina, aldosterona y sus precursores. Existen formas congénitas, autosómicas dominantes o recesivas, que representarían dos defectos genéticos diferentes, pero hasta ahora no se han hallado mutaciones en el gen de la aldosterona en los sujetos afectados.

La forma autosómica recesiva cursa con resistencia universal y permanente a la aldosterona, debida a un defecto en los canales de sodio de túbulos colectores renales y de otros órganos diana (glándulas salivales y sudoríparas y colon). No existe respuesta a los mineralocorticoides. El tratamiento consiste en administrar suplementos de cloruro sódico, resinas fijadoras de potasio y, en ocasiones, diuréticos. En la forma autosómica dominante, el defecto se caracteriza por mutaciones del receptor mineralocorticoide. Hay gran variabilidad clínica. Mientras que algunos pacientes pueden morir en la infancia por hiperpotasemia refractaria al tratamiento, otros tienen pocas manifestaciones y, al llegar a la edad adulta, pueden presentar mejoría espontánea. También se ha descrito una forma adquirida como consecuencia de enfermedades renales, asociada con pérdidas salinas (uropatías obstructivas, nefropatía postrasplante renal, prematuridad).

El *seudohipoaldosteronismo tipo II* es otro cuadro esporádico o familiar (transmitido de forma autosómica dominante) que cursa con hiperpotasemia, HTA por retención de sodio o sin ella, filtrado glomerular normal y acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico normal. Los pacientes presentan concentraciones de renina y aldosterona inadecuadamente bajas para las cifras de hiperpotasemia. Parece que el defecto primario es un aumento de la reabsorción de cloruros por el túbulo renal, debido a mutaciones en uno o más genes implicados en la regulación del cotransportador de NaCl sensible a tiazidas, que regula la reabsorción de NaCl en el túbulo distal. El tratamiento consiste en la administración de hidroclorotiazida.

Hiperfunción mineralocorticoide. Hiperaldosteronismos

El aumento de síntesis y secreción de aldosterona independiente de renina se denomina hiperaldosteronismo primario, mientras que la estimulación del eje renina-angiotensina en diferentes procesos patológicos extrasuprarrenales conduce al hiperaldosteronismo secundario (tabla 20-8).

Hiperaldosteronismo primario

Concepto

Es la causa más común de HTA de origen endocrino y la segunda forma más prevalente de HTA curable. Su frecuencia en población hipertensa oscila entre el 0,5%, si sólo se valoran los pacientes con hipopotasemia espontánea, y el 5% o más, si se practican pruebas de detección en población hipertensa no seleccionada. Es probable que sea una causa mucho más común de HTA de lo que se creía.

La secreción excesiva de aldosterona produce inicialmente retención renal de sodio, expansión de volumen e HTA, con inhibición de la renina. El intercambio aumentado de Na^+/K^+ en el túbulo distal conduce a una pérdida de potasio e hidrogeniones, hipopotasemia y alcalosis metabólica (mayores cuanto más elevada sea la ingesta de sodio), con aumento de la resistencia vascular periférica. El aumento de sodio total intercambiable pone en marcha un mecanismo compensador, denominado «escape de sodio», que facilita la natriuresis y justificaría la ausencia de edemas.

Etiología, patogenia y clasificación

Se describen varios tipos de hiperaldosteronismo primario (v. tabla 20-8). El adenoma cortical productor de aldosterona, también conocida como síndrome de Conn, constituye la forma clásica, y la más frecuente (hasta 65% de los casos) en las series más antiguas; en las más actuales representa alrededor del 30%. Aparece habitualmente entre la tercera y la quinta década de la vida. Algunos adenomas presentan secreción de aldosterona en respuesta a ortostatismo y a la perfusión de angiotensina II. El carcinoma es una causa muy rara de hiperaldosteronismo (1%-4% de los casos); suele presentar además secreción aumentada de

Tabla 20-8 Clasificación de los hiperaldosteronismos

Hiperaldosteronismo primario
Adenoma productor de aldosterona
Hiperaldosteronismo idiopático
Hiperplasia bilateral idiopática
Hiperplasia unilateral primaria
Hiperaldosteronismo familiar
Sensible a los glucocorticoides (tipo I)
Insensible a los glucocorticoides (tipo II)
Carcinoma productor de aldosterona
Producción ectópica de aldosterona (adenoma o carcinoma)
Hiperaldosteronismo secundario

glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. Los carcinomas productores de cortisol suelen presentar hiperaldosteronismo funcional.

En el hiperaldosteronismo idiopático existe hiperplasia bilateral (o en raras ocasiones unilateral) micronodular y macronodular. Comprende el 30%-60% de los hiperaldosteronismos primarios y constituye un grupo heterogéneo.

Las demás etiologías de hiperaldosteronismo primario son muy infrecuentes. Se han descrito dos formas familiares de hiperaldosteronismo. La primera, el hiperaldosteronismo familiar sensible a los glucocorticoides o tipo I, de herencia autosómica dominante, se debe a una mutación de los genes *CYP11B1* y *CYP11B2* de la 11-α-hidroxilasa y de la aldosterona sintasa con formación de un gen híbrido o quimérico. Como consecuencia se produce la síntesis de aldosterona regulada por ACTH e inhibida por glucocorticoides. La segunda, el hiperaldosteronismo familiar de tipo II, es posiblemente más frecuente que el tipo I; presenta hiperplasia o adenomas, se hereda siguiendo un patrón autosómico dominante y no presenta inhibición por glucocorticoides. Por último, muy rara vez algunos carcinomas indiferenciados (p. ej., arrenoblastoma ovárico) pueden cursar con producción ectópica de aldosterona.

Anatomía patológica

La mayoría de los adenomas productores de aldosterona son unilaterales, más a menudo izquierdos, de tamaño inferior a 2 cm y muchas veces detectables por TC o RM. Están formados por células de la zona fascicular o con características híbridas de las zonas fascicular y glomerular. La zona cortical no tumoral es con frecuencia hiperplásica. Los carcinomas, muy infrecuentes, suelen ser más grandes, y se asemejan a los restantes carcinomas suprarrenales, funcionantes o no.

En el hiperaldosteronismo idiopático suele encontrarse una hiperplasia de las células glomerulares, que configura nódulos de tamaño variable. En las formas familiares tipo I hay hiperplasia de las células de la zona fascicular; en las formas familiares tipo II existe hiperplasia y pueden desarrollarse adenomas.

Cuadro clínico

Los pacientes suelen consultar por HTA de intensidad variable, a veces con el antecedente de HTA gestacional. La hipopotasemia puede ser espontánea o inducida por diuréticos. La primera situación es infrecuente y se asocia alcalosis metabólica, además de síntomas de hipopotasemia (poliuria y polidipsia nocturnas, debilidad muscular, parálisis muscular intermitente, arritmias, alteraciones electrocardiográficas). Existe intolerancia a la glucosa en más del 50% de los casos. Sin embargo, cada vez se identifican más casos clínicamente idénticos a los hipertensos esenciales.

Los estudios de repercusión de la HTA sobre órganos diana (miocardio, riñón, paredes vasculares) y sobre riesgo cardiovascular sugieren que los pacientes con hiperaldosteronismo primario presentan mayor afección tisular y mayor prevalencia de eventos cardiovasculares que los pacientes hipertensos esenciales de edad y grado de HTA comparables. Este fenómeno se atribuye a una acción directa de la aldosterona sobre los tejidos.

Diagnóstico

El hiperaldosteronismo primario debe sospecharse en pacientes hipertensos con hipopotasemia espontánea o tras la administración de diuréticos, y que se mantiene después de interrumpirlos. La ingesta elevada de sodio durante 3 o 4 días provoca o agrava la hipopotasemia. Una eliminación de potasio urinario superior a 30 mEq/L (30 mmol/L) en presencia de hipopotasemia moderada (no inferior a 3 mEq/L [3 mmol/L]) y con una ingesta adecuada de sal señala una actividad mineralocorticoide aumentada. Esta posibilidad debe investigarse aun en ausencia de hipopotasemia en la HTA de inicio en edad joven (antes de 20 años), resistente (mal controlada con tres fármacos) o grave, asociada a un tumor suprarrenal, y siempre que se plantee descartar otras hipertensiones secundarias. Los casos sospechosos de hiperaldosteronismo primario se identifican mediante la demostración de una relación aldosterona/renina en plasma elevada. Antes de cualquier prueba diagnóstica hay que evitar los diuréticos durante 4 semanas; la espironolactona y la eplerenona durante 6 semanas y los betabloqueantes durante 7 días; la dieta debe contener más de 120 mEq/L/día (120 mmol/L) de sodio. Los hipertensos graves pueden controlarse con antagonistas de los canales del calcio y bloqueantes de los receptores α_1-adrenérgicos durante los estudios diagnósticos.

En presencia de hipopotasemia espontánea y de un cociente aldosterona/ARP muy elevado (más de 50) no son necesarias más exploraciones; sin embargo, generalmente el diagnóstico definitivo se establece mediante pruebas que confirman la hipersecreción de aldosterona independiente de los estímulos fisiológicos. Con frecuencia se emplea la sobrecarga de volumen mediante infusión de solución salina isotónica que, en pacientes con hiperaldosteronismo primario, no consigue reducir las concentraciones plasmáticas de aldosterona. También puede ser útil comprobar que la ARP no se estimula tras 2 h de ortostatismo y administración de furosemida.

Una vez establecido el diagnóstico, la distinción fundamental debe hacerse entre un adenoma productor de aldosterona, cuyo tratamiento de elección es quirúrgico, y las diferentes formas de hiperaldosteronismo idiopático, en general tributarias de tratamiento farmacológico. Para ello se plantean estudios de imagen, pruebas funcionales y cateterismo selectivo de las venas suprarrenales con determinación de aldosterona. Los carcinomas suelen identificarse por su mayor tamaño, junto con hipopotasemia e HTA más graves y concentraciones mucho más elevadas de aldosterona y DOCA y de otros esteroides (cortisol, andrógenos).

El primer procedimiento, tras confirmar el hiperaldosteronismo primario, consiste en practicar una técnica de imagen, TC o RM, para definir si existen nódulos suprarrenales compatibles con adenomas, o bien si hay un patrón de hiperplasia nodular unilateral o bilateral. Sin embargo, su precisión diagnóstica es sólo del 70% debido a que hasta un 1% de las TC practicadas por cualquier otra causa detectan adenomas suprarrenales no funcionantes. La gammagrafía con yodometilnorcolesterol tras dexametasona es un estudio engorroso, de baja sensibilidad, y sólo se emplea excepcionalmente para definir la enfermedad unilateral o bilateral.

La prueba que define la afección unilateral o bilateral con mayor precisión es el cateterismo selectivo de venas suprarrenales para establecer si existe entre ellas gradiente de aldosterona, ya sea basalmente o tras estimulación con ACTH. Es una técnica radioangiográfica compleja por la difícil cateterización de estos vasos. Para asegurar que las muestras se obtienen adecuadamente se realiza determinación simultánea de cortisol, cuya concentración debe ser similar de ambos lados, y al menos tres veces superior que en vena cava inferior. En manos expertas tiene un alto rendimiento (90%-96%) en la selección de pacientes tributarios de suprarrenalectomía unilateral y escasas complicaciones.

Actualmente se recomienda practicar el cateterismo de venas suprarrenales en todos los pacientes potencialmente quirúrgicos, independientemente de los hallazgos de TC o RM, excepto en los pacientes jóvenes (menos de 40 años) con evidencia de tumor unilateral, dado que en este grupo la prevalencia de masas incidentales suprarrenales es baja.

Diagnóstico diferencial

Se debe establecer con la HTA esencial y otras causas de HTA secundaria, y también con diversas causas de hipopotasemia. La comprobación de una ARP elevada en un enfermo hipertenso puede ser reflejo de una hipertensión vasculorrenal, uso de diuréticos o de inhibidores de la ECA, seguimiento de una dieta pobre en sal o de un raro tumor secretor de renina. A la inversa, una ARP disminuida es un hallazgo constante en la HTA del síndrome de Cushing, en la elevación de 11-DOCA u otros mineralocorticoides y en casos de fludrocortisona exógena (pomadas, inhalación nasal).

Lo mismo ocurre con la utilización de productos que contienen ácido glicirrínico y ácido glicirretínico (regaliz, tabaco para mascar, carbenoxolona), ya que inhiben la enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, encargada de convertir el cortisol (con actividad mineralocorticoide) en cortisona (que carece de ella). En estas condiciones, el cortisol actúa sobre el receptor mineralocorticoide y produce un hiperaldosteronismo funcional. La interrupción de la administración de mineralocorticoides o de la ingestión de regaliz revierte el trastorno. En el síndrome de Liddle aparece HTA con hipopotasemia,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

como consecuencia de una tubulopatía distal que hiperabsorbe sodio y secreta potasio e hidrogeniones. La producción de aldosterona es mínima. Estos pacientes responden a la administración de triamterene, pero no a la de espironolactona.

Tratamiento

El tratamiento de los adenomas productores de aldosterona es la resección quirúrgica, preferentemente laparoscópica. Tras la suprarrenalectomía, la aldosterona plasmática se normaliza y revierte la hipopotasemia; en la mayoría de los casos, la HTA mejora y en alrededor del 70% se normaliza después de la intervención, si bien sólo la mitad de los pacientes mantiene valores normales a los 5 años. La HTA puede persistir por afección vascular irreversible sobre todo en pacientes de más edad, con historia familiar de HTA, mayor tiempo de evolución y más difícil control de la PA.

En el hiperaldosteronismo idiopático está indicado el tratamiento farmacológico, también recomendable para pacientes con adenomas secretores de aldosterona con contraindicación o rechazo de la intervención quirúrgica. La hiperplasia unilateral demostrada mediante cateterismo venoso también puede ser tributaria de suprarrenalectomía. Se recomendará restringir el consumo de sodio y practicar ejercicio físico moderado. El fármaco empleado desde hace más de 30 años con buen resultado es el antagonista mineralocorticoide espironolactona; la dosis requerida para normalizar el potasio plasmático oscila entre 50 y 400 mg/día. Si no se normaliza la PA, deben asociarse otros antihipertensivos. La espironolactona interacciona con otros receptores de esteroides; su antagonismo con testosterona causa a menudo ginecomastia y disfunción eréctil en el varón; su acción agonista de progesterona puede ser causa de irregularidades menstruales en la mujer. Recientemente se ha introducido un nuevo antagonista, la eplerenona, con mayor selectividad por el receptor mineralocorticoide que evita estos efectos adversos. La dosis recomendada es 25-100 mg/día.

En los casos de hiperaldosteronismo que se inhibe con glucocorticoides, se administrará dexametasona, en dosis próximas a las fisiológicas (0,5 mg por la mañana y 0,25 por la noche), o bien antagonistas de mineralocorticoides. En las formas familiares tipo II el tratamiento es quirúrgico si se desarrollan adenomas. En las formas familiares está indicado el estudio genético si es posible, y valorar a los familiares hipertensos. El carcinoma productor de aldosterona tiene mal pronóstico. Su tratamiento consiste en la exéresis y, cuando la resección no es completa, se trata como el carcinoma de corteza suprarrenal, más antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona, eplerenona, amiloride) si persisten HTA e hipopotasemia.

Otras formas de hiperfunción mineralocorticoide

Tumores productores de 11-DOCA

Son lesiones infrecuentes que producen este esteroide que se sintetiza en las zonas glomerular y fascicular. Pueden ser adenomas o carcinomas; cursan con retención de sodio y agua, expansión del volumen extracelular, HTA e hipopotasemia. La ARP y la aldosterona están disminuidas, las concentraciones de cortisol son normales o bajas, mientras que DOCA y corticosterona están muy elevadas. Suelen tener un tamaño mayor que los adenomas productores de aldosterona. Su tratamiento es quirúrgico y se recomienda preparación preoperatoria con espironolactona.

Hiperplasia suprarrenal congénita

En la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 17-α-hidroxilasa y de 11-β-OHasa, la disminución de la síntesis de cortisol determina un incremento de ACTH, que estimula la síntesis de otros esteroides, como DOCA, capaces de causar HTA e hipopotasemia.

Exceso aparente de mineralocorticoides

Esta alteración familiar cursa con una actividad disminuida de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, enzima localizada en los tejidos diana de la aldosterona (principalmente túbulos renales), donde convierte el cortisol en cortisona, y de este modo impide que actúe sobre el receptor de mineralocorticoides. Se produce un exceso de actividad mineralocorticoide ejercida por el cortisol, con concentraciones suprimidas de aldosterona y renina. Esta alteración es similar a la inducida por el ácido glicirrínico y por la carbenoxolona, que inhiben de forma competitiva esta enzima.

Hiperaldosteronismo secundario

La activación, por diversos mecanismos, del sistema renina-angiotensina-aldosterona conduce a una situación de hiperaldosteronismo.

El *síndrome de Bartter,* de herencia autosómica recesiva y mayor penetrancia en el sexo masculino, se caracteriza por una hiperplasia de las células yuxtaglomerulares con elevación de las concentraciones de renina y aldosterona (hiperaldosteronismo hiperreninémico). Al hiperaldosteronismo se suma una descarga aumentada de cloruro sódico en los túbulos colectores que estimula la eliminación de potasio. El resultado final es la hipopotasemia y alcalosis metabólica, sin HTA; existe una producción aumentada de cininas y prostaciclina, responsables de la falta de respuesta presora vascular a la angiotensina, y un defecto de concentración resistente a la vasopresina, con poliuria, debilidad muscular y, en ocasiones, síntomas y signos de hipocalcemia por alcalosis metabólica. Su tratamiento consiste en la administración de suplementos de potasio y magnesio. El propranolol, la espironolactona, los inhibidores de las prostaglandinas y el captopril facilitan el control de las manifestaciones clínicas.

En los tumores de células yuxtaglomerulares y en otras neoplasias del riñón, del pulmón y hemangiopericitomas, secretores de renina, se produce también una estimulación directa de la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La hipertensión vasculorrenal (por estenosis de la arteria renal y la isquemia renal consiguiente) induce un hiperaldosteronismo secundario a la hiperproducción de renina por el riñón afectado.

La insuficiencia cardíaca congestiva puede cursar con hiperaldosteronismo secundario, debido a una perfusión renal disminuida que estimularía el sistema renina-angiotensina, además del posible incremento de la actividad local de la ECA y de la producción local de aldosterona.

En la cirrosis hepática y en otras enfermedades asociadas con ascitis o anasarca, la disminución del volumen intravascular aumenta la renina y la aldosterona. Esta última puede alcanzar concentraciones muy altas por un aclaramiento disminuido asociado.

El tratamiento del hiperaldosteronismo secundario no siempre es necesario, ya que en muchos casos constituye una adaptación fisiológica beneficiosa. En otros, asociados a enfermedades cardíacas o hepáticas en los que existe retención excesiva de sodio y pérdidas patológicas de potasio, será necesario el tratamiento con espironolactona, eplerenona o inhibidores de la ECA, que además podrían prevenir fenómenos de remodelación y fibrosis miocárdica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gómez-Sánchez CE, Mantero F, Stowasser M et al. Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3266-3281.

Furgeson SB, Linas S. Mechanisms of type I and type II pseudohypoaldosteronism. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 1842-1845.

Kempers MJE, Lenders JWM, Van Outheusden L, Van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR et al. Systematic Review: Diagnostic Procedures to Differentiate Unilateral From Bilateral Adrenal Abnormality in Primary Aldosteronism. Ann Intern Med 2009; 151: 329-337.

McMahon GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. Cardiol Rev 2004; 12: 44-48.

Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clin Endocrinol 2007; 66: 607-618.

ALTERACIONES DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS

Hiperfunción androgénica

Las formas más frecuentes de hiperfunción androgénica suprarrenal son las alteraciones congénitas por defectos enzimáticos, que se describen en el capítulo correspondiente. Además, existen cuadros más raros de hiperandrogenismo producidos por adenomas o car-

cinomas suprarrenales secretores de andrógenos. Estos tumores, que con frecuencia son carcinomas de gran tamaño, pueden también segregar cortisol, aldosterona y diversos precursores. Pueden presentarse a cualquier edad, aunque los carcinomas son más frecuentes en niños y jóvenes. El cuadro clínico dependerá de la proporción entre los diversos productos de secreción, y de la edad y el sexo del paciente. En mujeres, el hirsutismo rápidamente progresivo, junto con oligomenorrea o amenorrea y virilización (hipertrofia del clítoris, cambio del tono de la voz, aumento de la musculatura y calvicie), plantea el diagnóstico diferencial con otras causas de hiperandrogenismo. El hallazgo de andrógenos suprarrenales elevados (DHEA y DHEA-S, principalmente) orienta el diagnóstico. La localización del tumor se hará mediante TC o RM. El tratamiento es similar al de otros tumores suprarrenales: la extirpación siempre que sea posible, y el tratamiento con mitotano en los casos de enfermedad avanzada.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cordera F, Grant C, Van Heerden J, Thompson G, Young W. Androgen-secreting adrenal tumors. Surgery 2003; 134: 874-880.

ENFERMEDADES DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

FEOCROMOCITOMA

Concepto y etiología

Los feocromocitomas son tumores del sistema nervioso simpático y parasimpático que se desarrollan a partir de las células cromafines localizadas en la médula suprarrenal y en los ganglios simpáticos y parasimpáticos. En la nomenclatura actual, la localización medular, que representa el 80%-85% de los casos, recibe el nombre de feocromocitoma o paraganglioma adrenal. Los paragangliomas extrasuprarrenales representan el 15%-20% restante; se originan de las células cromafines del órgano de Zuckerkandl y ganglios simpáticos abdominales, la vejiga, diversas localizaciones torácicas y los ganglios parasimpáticos de cabeza y cuello. Los feocromocitomas y los paragangliomas simpáticos producen y segregan catecolaminas y sus metabolitos; los paragangliomas parasimpáticos en ocasiones también producen catecolaminas. El 75% de los feocromocitomas son esporádicos; el 25% restante, y hasta el 40% de los casos de inicio en la infancia, forma parte de diversos síndromes hereditarios (neoplasia endocrina múltiple tipo 2 —MEN-2—, enfermedad de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y diversos síndromes de paraganglioma familiar).

La incidencia y prevalencia reales del feocromocitoma se desconocen. Se estima que lo presenta el 0,05%-0,1% de los sujetos hipertensos. Sin embargo, se han descrito en el 0,1% de las autopsias, y en el 1,5%-23% de los incidentalomas suprarrenales.

Fisiopatología

En la médula suprarrenal se producen adrenalina, noradrenalina y dopamina, que de forma continua se van transformando en sus metabolitos O-metilados metanefrina, normetanefrina y metoxitiramina. Por su parte, en las terminaciones simpáticas se liberan noradrenalina y dopamina en cantidades muy variables. En condiciones normales, la adrenalina circulante es de origen principalmente medular, mientras que la noradrenalina procede de las terminaciones simpáticas. Las manifestaciones clínicas de los feocromocitomas y paragangliomas dependen del patrón de producción y secreción de catecolaminas, a su vez determinado por la expresión de las enzimas reguladoras de su síntesis y degradación. La mayoría de los feocromocitomas producen predominantemente noradrenalina; en algunos se producen tanto noradrenalina como adrenalina; sólo en algunos casos la adrenalina es predominante; la dopamina excepcionalmente se produce en cantidades significativas, y suele asociarse a malignidad. La secreción de noradrenalina determina el desarrollo de HTA; en los raros casos en los que predomina la adrenalina o dopamina existe tendencia a la hipotensión. El patrón de secreción (episodios de liberación brusca, o bien secreción continua) se relaciona con el patrón paroxístico o continuo de la HTA. Si bien la producción de catecolaminas suele ser episódica, estas se metabolizan de forma continua, por lo que la medición de los metabolitos es una importante herramienta diagnóstica.

Algunos feocromocitomas, además de catecolaminas, contienen y secretan diversos péptidos —gastrina, somatostatina, calcitonina, serotonina, histamina, entre otros—, que pueden ser vasoactivos y contrarrestar, potenciar o modular el efecto de las catecolaminas, así como explicar algunas de las manifestaciones clínicas.

Anatomía patológica

Los feocromocitomas son tumores total o parcialmente encapsulados, muy vascularizados, generalmente mayores de 3 cm de diámetro en el momento del diagnóstico. Los casos esporádicos suelen ser unilaterales, mientras que los hereditarios afectan frecuentemente a ambas suprarrenales, o bien conllevan feocromocitomas y paragangliomas asociados. Los feocromocitomas están formados por una proliferación de células pleomórficas de gran tamaño, dispuestas en nidos y que, con frecuencia, muestran atipias nucleares y mitosis. El contenido de catecolaminas y otros péptidos se demuestra mediante inmunohistoquímica, o bien con microscopia electrónica que permite identificar gránulos de secreción.

Los feocromocitomas malignos suelen tener mayor tamaño; no existen criterios histológicos fiables de malignidad; ni siquiera la invasión local es concluyente. Únicamente las metástasis en órganos en los que no existe normalmente tejido cromafín definen la malignidad. Representan aproximadamente el 10% de los casos diagnosticados en la edad adulta. En la infancia es más frecuente la presentación bilateral, multicéntrica y ectópica, y se encuentra hasta el 60% de malignidad. El 30%-50% de los paragangliomas son malignos.

Cuadro clínico

El feocromocitoma puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente entre los 30-50 años y existe un ligero predominio en el sexo femenino. La clínica es muy variada y sin relación con el tamaño, la localización o el aspecto histológico del tumor. Los síntomas más comunes son la cefalea, la diaforesis y las palpitaciones, presentes en más de la mitad de los pacientes. La cefalea suele ser pulsátil, de inicio rápido, asociada a incrementos de la presión arterial. Las manifestaciones clínicas son paroxísticas en la mayoría de los pacientes. El inicio de las crisis es repentino, con una duración total inferior a 1 h.

La HTA está presente en alrededor del 90% de los casos y puede ser puramente paroxística, permanente, o combinar ambos tipos. La hipotensión ortostática aparece en menos del 50% de los pacientes. La hipotensión sostenida o paroxística acompañada de taquicardia debe hacer sospechar un feocromocitoma predominantemente secretor de adrenalina. Pueden existir otras manifestaciones como ansiedad, temblor, disnea, intolerancia hidrocarbonada, arritmias, cardiomiopatía, rabdomiólisis, edema pulmonar neurogénico o choque.

Todos los síntomas pueden ocurrir de forma espontánea o precipitarse con el ejercicio, presión abdominal, maniobra de Valsalva, coito, defecación, micción —feocromocitoma vesical—, inducción anestésica o bien tras la administración de algunos fármacos betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, metoclopramida, glucagón y fármacos citotóxicos, entre otros.

El feocromocitoma puede tener poca expresividad clínica o ser totalmente asintomático. Esta circunstancia ocurre en aproximadamente un 20% de los casos diagnosticados en vida, pero hay que tener en cuenta que más del 50% de los feocromocitomas se descubren en el examen autópsico. Se ha estimado que un 5%-10% de los incidentalomas suprarrenales son feocromocitomas que pueden permanecer clínicamente silentes durante años. Dado que no son inactivos desde el punto de vista bioquímico, situaciones tales como la inducción anestésica, el parto, la cirugía o la punción biópsica suprarrenal pueden precipitar una crisis hipertensiva. Por tanto, ante una masa suprarrenal, a pesar de no existir HTA ni sintomatología acompañante, debe descartarse siempre la presencia de un feocromocitoma.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 20-9 Situaciones en las que está indicado descartar el diagnóstico de feocromocitoma

HTA con dos o más síntomas de la tríada clásica (cefalea, palpitaciones, diaforesis)
HTA maligna, intermitente o extraordinariamente lábil
HTA grave con hipotensión ortostática
Cualquier HTA de inicio en la infancia o edad joven
HTA sin respuesta tras 1 año de tratamiento y/o con respuesta paradójica a los betabloqueantes
HTA o síntomas sugestivos provocados por la inducción anestésica, cirugía, embarazo o la administración de ciertos fármacos (betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, metoclopramida, guanetidina, histamina, glucagón, tiramina, fármacos citotóxicos, corticotropina y tirotropina)
Historia familiar de MEN-2, enfermedad de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis, o paraganglioma familiar
Masa suprarrenal detectada de forma fortuita (incidentaloma)

HTA: hipertensión arterial; MEN: neoplasia endocrina múltiple.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las manifestaciones clínicas del feocromocitoma son tan variadas que se le conoce como el «gran simulador». Situaciones como la HTA asociada a crisis de ansiedad, la ingesta de cocaína, anfetaminas y otros agentes simpaticomiméticos, y hasta el hipertiroidismo, pueden confundirse con un feocromocitoma. Está indicado excluirlo dentro de los estudios de posible HTA secundaria. La tabla 20-9 resume las situaciones en las que se debe excluir el feocromocitoma mediante pruebas bioquímicas.

Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico del feocromocitoma se basa en la demostración analítica de la hiperproducción de catecolaminas o sus metabolitos. Su estudio está indicado cuando existe un cuadro clínico compatible, en la investigación de tumores suprarrenales, y cuando se sospecha un síndrome hereditario, ya sea por identificación de la mutación germinal o de otros tumores o manifestaciones asociadas. Dadas las graves consecuencias que potencialmente puede tener un feocromocitoma, y que a menudo tras diagnosticarlo se logra su curación, es crucial disponer de un método de cribado lo más sensible posible.

La variabilidad de fenotipo bioquímico de estos tumores hace que ningún parámetro ofrezca una precisión diagnóstica del 100%. Actualmente se han abandonado las determinaciones de ácido vanililmandélico y catecolaminas urinarias mediante técnicas colorimétricas, muy interferidas por múltiples fármacos y alimentos. Se recomienda la valoración de los metabolitos O-metilados (metanefrina y normetanefrina) en orina de 24 h o en plasma. Es aconsejable que el estudio plasmático se lleve a cabo tras 30 min en posición supina. Debido a la elevada sensibilidad de las metanefrinas plasmáticas libres determinadas por inmunoanálisis enzimático (superior al 90%), un resultado normal permite descartar el feocromocitoma excepto en casos excepcionales. Su especificidad algo menor puede mejorarse con la determinación simultánea de catecolaminas urinarias fraccionadas.

La estrategia diagnóstica se definirá según el contexto clínico. En primer lugar, si se trata del cribado de feocromocitoma en un paciente asintomático con un incidentaloma suprarrenal, un resultado normal de metanefrinas plasmáticas descartará la posibilidad de un feocromocitoma silente. Si en cambio existe una sospecha clínica de feocromocitoma, ante un resultado normal puede optarse por repetir la analítica o complementarla con catecolaminas urinarias fraccionadas. En pacientes con susceptibilidad genética conocida se concederá especial valor a la evolución de los parámetros bioquímicos a lo largo de su seguimiento. Algunos tumores (especialmente los menos diferenciados) pueden segregar predominantemente dopamina, por lo que para su detección es necesario determinar este parámetro, o bien su metabolito O-metilado metoxitiramina, habitualmente no incluidos en la valoración analítica rutinaria. Se ha postulado la utilidad de marcadores tumorales de tumores neuroendocrinos (como la cromogranina A o la enolasa neuronal-específica) pero su utilidad en el diagnóstico o seguimiento no está aún establecida.

Pruebas farmacológicas

Prácticamente no se utilizan ya que, en la mayoría de los casos, las determinaciones basales, asociadas a las técnicas de imagen, son suficientes para descartar o confirmar el diagnóstico de feocromocitoma. La estimulación con glucagón se ha ido abandonando debido a los riesgos que conlleva. En cuanto a la prueba de estimulación con clonidina se puede emplear cuando el estudio basal está alterado, en un contexto que sugiere un falso positivo (ausencia de clínica, no susceptibilidad genética y pruebas de imagen negativas). La clonidina es un agonista central α_2-adrenérgico que inhibe la liberación de noradrenalina neuronal, pero no la procedente de la médula suprarrenal ni de los feocromocitomas. Un descenso de la noradrenalina plasmática superior al 50%, o de la normetanefrina al 40% a las 2 h de administrar 0,3 mg de clonidina descarta el feocromocitoma.

Diagnóstico de localización

Tras el diagnóstico bioquímico se debe localizar el feocromocitoma o paraganglioma. La ecografía sólo tiene un papel importante en casos urgentes, durante la gestación y en la edad pediátrica. Los estudios de imagen recomendados actualmente son en primer lugar la TC y la RM como métodos de alta resolución espacial, que además de localizar el tumor ofrecen importante información (extensión, invasión de estructuras vecinas) para establecer la estrategia quirúrgica, y en segundo lugar, los estudios funcionales mediante gammagrafía con ^{131}I o ^{123}I-metayodobencilguanidina (MIBG) o PET con [18F]-FDG o [18F]-DOPA (fig. 20-8). Los feocromocitomas suelen ser mayores de 2-3 cm en el momento de su presentación clínica, por lo que generalmente pueden detectarse por TC o RM. La sensibilidad de la TC (v. fig. 20-8) es de un 95%-100% para detectar feocromocitomas suprarrenales y alrededor del 80% en los extrasuprarrenales; la sensibilidad es muy inferior en estudios no contrastados. Su principal problema, especialmente en los pacientes con diagnóstico bioquímico dudoso, es su falta de especificidad.

La RM tiene una sensibilidad comparable a la TC para detectar feocromocitomas suprarrenales, y mayor especificidad debido a la señal hiperintensa en las imágenes potenciadas en T2 (v. fig. 20-8). La RM es también de gran utilidad para localizar los paragangliomas y las metástasis. La metayodobencilguanidina (MIBG), semejante estructuralmente a la noradrenalina y capaz de unirse a su trasportador, es captada por la médula suprarrenal y los tejidos con rica inervación simpática, así como por los feocromocitomas y los paragangliomas (v. fig. 20-8). Unida a ^{123}I es útil para la localización del feocromocitoma con una especificidad cercana al 100%. Una ventaja adicional es su capacidad para registrar la imagen corporal total, por lo que permite descubrir con facilidad paragangliomas, feocromocitomas multicéntricos y metástasis a distancia en cualquier localización, además de detectar la hiperplasia medular en los pacientes con predisposición a desarrollar estos tumores. Su sensibilidad es del 85%-90% en la localización suprarrenal, e inferior en tumores extrasuprarrenales y metástasis. Una de las principales causas de falsos negativos es la interferencia farmacológica por algunos antihipertensivos (labetalol, calcio-antagonistas), los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa, simpaticomiméticos (fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina) y la cocaína. Los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y los diuréticos no interfieren la prueba. En tumores no resecables con imagen positiva con ^{123}I-MIBG se puede plantear tratamiento con el radionúclidos unido a ^{131}I.

La gammagrafía con análogos de somatostatina ([111In]-pentetreotide) tiene menos sensibilidad y especificidad que las demás técnicas de imagen funcional; sin embargo, puede ser útil para valorar la presencia de receptores de somatostatina en tumores malignos no resecables que puedan ser tributarios de tratamiento con análogos de somatostatina de larga duración o radionúclidos como [177-Lu-DOTA]-octreotato.

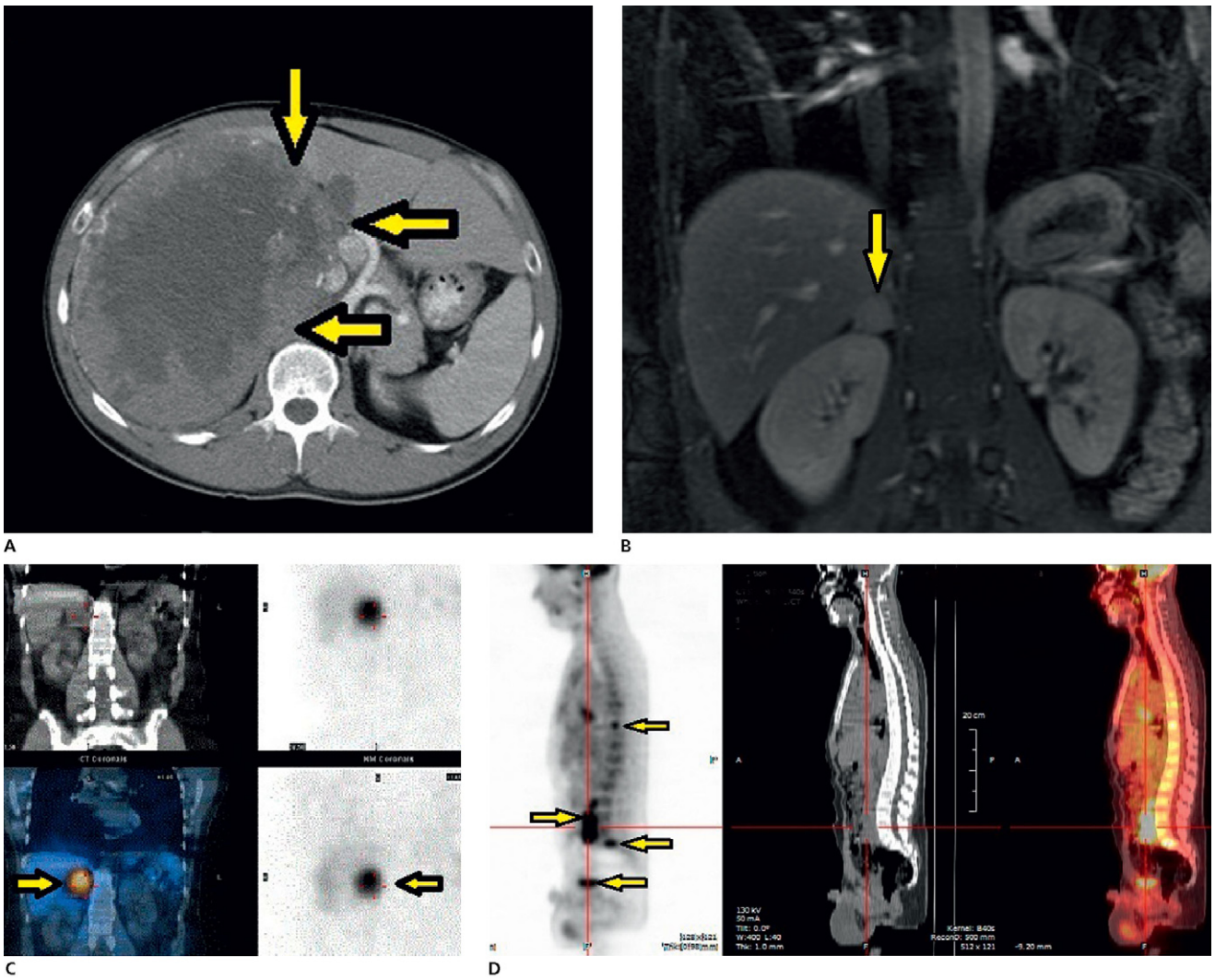


Figura 20-8 Pruebas de imagen en la localización de feocromocitomas y paragangliomas. **A.** TC. Feocromocitoma maligno derecho de 18 cm con infiltración hepática. **B.** RM. Feocromocitoma benigno de la suprarrenal derecha. **C.** Gammagrafía con ^{123}I-MIBG. Intensa captación en hipocondrio derecho, localizada en suprarrenal en la imagen de integración con TC. **D.** PET [18F]-FDG integrado con TC. Paraganglioma maligno hipogástrico y metástasis óseas vertebrales y pélvicas.

En los últimos años se ha introducido la tomografía de emisión de positrones (PET) con diversos trazadores. La [18F]-fluoro-2-desoxi-glucosa ([18F]-FDG) es el trazador de uso más difundido; su captación por ciertos tejidos tumorales refleja la mayor utilización de glucosa. Si bien su especificidad es baja, detectan con gran sensibilidad los tumores suprarrenales y extrasuprarrenales, y también las metástasis (v. fig. 20-8). En algunos centros se dispone también de trazadores que incorporan DOPA (dihidroxifenilalanina), captada y decarboxilada por los tumores neuroendocrinos ([18F]-FDOPA), o derivados de análogos de somatostatina DOTA-Tyr3-octreótido (DOTATOC) unidos al radiotrazador de PET 68Ga. La experiencia con estos compuestos, excepto [18F]-FDG, es muy limitada.

Existe controversia respecto a la indicación de realizar pruebas de imagen funcional en todos los pacientes, aun con localización suprarrenal positiva por TC o RNM, con el fin de descartar tumores múltiples o metástasis. En los pacientes con tumores suprarrenales menores de 5 cm, sin evidencia de predisposición genética y con concentraciones elevadas de metanefrina (indicativos de secreción de adrenalina), no está establecida la utilidad de los estudios funcionales.

Diagnóstico genético

El feocromocitoma hereditario integra diversas entidades trasmitidas con patrón autosómico dominante: la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN-2A y MEN-2B), la enfermedad de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis tipo 1 y los síndromes de paraganglioma-feocromocitoma familiar debidos a mutaciones germinales de los genes de las subunidades B, C y D de la enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa y como componentes de la *tríada de Carney* y el *síndrome de Carney-Stratakis*. Son síndromes clínicamente complejos, que se resumen en la tabla 20-10. Al menos el 25% de los pacientes con feocromocitomas supuestamente esporádicos pueden, aun en ausencia de historia familiar evidente, presentar mutaciones germinales de alguno de los genes que confieren susceptibilidad a desarrollar estos tumores (tabla 20-11).

Sin embargo, no se considera indicado realizar el estudio de todos estos genes en todos los pacientes con feocromocitomas o paragangliomas. Una cuidadosa historia familiar, la presencia de otras entidades asociadas en el paciente o sus familiares, y el patrón bioquímico de secreción de catecolaminas pueden determinar si se debe realizar estudio genético, y cuál es la afección más probable, por la que se debe iniciar el estudio. Se sabe que el feocromocitoma presente en el síndrome MEN-2A y en la neurofibromatosis tipo 1 segrega tanto adrenalina como noradrenalina, mientras que en la enfermedad de von Hippel-Lindau predomina la noradrenalina; todos ellos son prácticamente siempre suprarrenales, y a menudo existe una clara agregación familiar. Por otra parte, los paragangliomas relacionados con las mutaciones de la succinato-deshidrogenasa B, que raramente tienen

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 20-10 Componentes de los síndromes genéticos asociados con feocromocitomas y paragangliomas

SÍNDROME	SUBTIPOS	COMPONENTES
MEN-2	MEN-2A	Carcinoma medular de tiroides, *feocromocitoma*, hiperparatiroidismo primario, liquen cutáneo amiloide
	MEN-2B	Carcinoma medular de tiroides, *feocromocitoma*, neuromas mucosos, hábito marfanoide
	CMTF	Carcinoma medular de tiroides familiar
VHL	VHL-2A	Hemangioblastomas de retina y SNC, *feocromocitoma*, tumores del saco endolinfático, cistoadenomas del epidídimo
	VHL-2B	Carcinoma renal, hemangioblastomas de retina y SNC, quistes y neoplasias pancreáticas, *feocromocitoma*, tumores del saco endolinfático, cistoadenomas de epidídimo
	VHL-2C	*Feocromocitoma*
NF-1		Neurofibromas múltiples, manchas café con leche, *feocromocitoma*
Síndromes de paragangliomas	Tríada de Carney	*Paragangliomas*, tumores del estroma gástrico (GIST) y condromas pulmonares
	Síndrome de Carney-Stratakis	*Paragangliomas* y tumores del estroma gástrico (GIST)
	SDHD	*Paragangliomas de cabeza y cuello (y en otras localizaciones), feocromocitoma*
	SDHB	*Paragangliomas de cabeza y cuello (y en otras localizaciones), feocromocitoma,* carcinoma renal
	SDHC	Poco definido

MEN-2: neoplasia endocrina múltiple de tipo 2; NF-1: neurofibromatosis tipo 1; SDHD, SDHB, SDHC: subunidades D, B y C de la succinato-deshidrogenasa; VHL: enfermedad de von Hippel-Lindau.

Tabla 20-11 Genes implicados en la predisposición al desarrollo de feocromocitomas y paragangliomas

SÍNDROME	GEN
MEN-2	*RET* (protooncogén localizado en cromosoma 10q11.2)
VHL	*VHL* (gen supresor localizado en el cromosoma 3p25)
NF-1	*NF1* (gen supresor localizado en el cromosoma 17q11.2)
Tríada de Carney	*KIT* y *PDGFRA* (oncogenes c-kit y receptor A del factor de crecimiento derivado de plaquetas)
Síndrome de Carney-Stratakis y otros síndromes de paragangliomas familiares	*SDHD, SDHB, SDHC* (que codifican subunidades de la enzima succinato-deshidrogenasa del complejo II mitocondrial)

historia familiar positiva, segregan noradrenalina y a menudo dopamina, y tienen localizaciones extrasuprarrenales, además de una elevada prevalencia de malignidad. Una vez identificada la mutación, se debe realizar el estudio familiar para identificar a los portadores tributarios de seguimiento.

Pronóstico

La supervivencia a los 5 años de los pacientes intervenidos por feocromocitoma aparentemente benigno es del 96% (similar a la población normal ajustada por edad). Sin embargo, dado que no hay criterios histológicos bien definidos de benignidad, y que se han descrito recurrencias locales, metástasis o desarrollo de lesiones primarias tras años de latencia se recomienda el seguimiento clínico prolongado de todos los pacientes. En los casos de mayor riesgo (tumores de gran tamaño o localmente invasivos, o bien de localización extrasuprarrenal, o en el contexto de alteraciones genéticas o inicio en la infancia), el control debe ser más estrecho, y «de por vida».

La mortalidad global de los feocromocitomas malignos es del 60% a los 5 años. La evolución natural de estas lesiones es muy variable, ya que en el 50% de los casos existe rápida progresión y muerte antes de 5 años, mientras que la otra mitad de los pacientes presenta un curso indolente con larga supervivencia, a pesar de la existencia de enfermedad metastásica.

Tratamiento

Tras el diagnóstico bioquímico y la localización del feocromocitoma se debe proceder a su exéresis quirúrgica tras una adecuada preparación que prevenga las crisis hipertensivas asociadas a la liberación de catecolaminas durante la inducción anestésica o la manipulación del tumor durante su resección.

Se realizará un bloqueo α-adrenérgico que se iniciará 10-14 días antes del procedimiento quirúrgico electivo. El fármaco de elección ha sido durante años la fenoxibenzamina, un antagonista α-adrenérgico no competitivo y no selectivo; la dosis inicial de 10 mg una o dos veces al día se aumenta gradualmente hasta conseguir la normotensión. Otra alternativa es la doxazosina, antagonista selectivo y competitivo, de acción menos prolongada, lo que disminuye el riesgo de hipotensión tras la resección del feocromocitoma. Su dosis inicial es 2 mg/12 h, y se incrementa hasta controlar la HTA, hasta 16 mg/día. También se utilizan antagonistas de los canales de calcio, ya sean solos o asociados a antagonistas α-adrenérgicos. El bloqueo β-adrenérgico puede estar indicado para el control de la taquicardia persistente, taquiarritmias supraventriculares o ángor; nunca debe iniciarse antes de establecer el bloqueo α-adrenérgico, ya que puede agravarse la HTA. Las dosis requeridas suelen ser bajas, por ejemplo, propranolol 60-80 mg/día.

La α-metilparatirosina, inhibidor de la tirosina hidroxilasa, reduce la síntesis de catecolaminas; puede emplearse asociada a bloqueo α y β, ya sea en la preparación preoperatoria o en el tratamiento crónico de los tumores avanzados y no resecables.

Los diversos abordajes farmacológicos no han sido comparados de forma sistemática; independientemente de la elección, requieren un seguimiento cuidadoso, habitualmente supervisado por el endocrinólogo y el anestesiólogo.

La intervención quirúrgica por laparoscopia es la técnica de elección para los feocromocitomas suprarrenales, y también para muchas lesiones extrasuprarrenales abdominales, a menos que existan datos previos indicativos de malignidad. En este caso se recomienda el abordaje abierto.

La enfermedad avanzada no resecable es susceptible de diversas modalidades terapéuticas, que no son curativas pero permiten, junto con el tratamiento farmacológico, un mejor control sintomático. Puede estar indicado el tratamiento quirúrgico para reducir masa tumoral y mejorar el cuadro de hipersecreción de catecolaminas; también se han empleado radiofrecuencia o crioablación. La radioterapia externa se utiliza para control de metástasis óseas. Respecto al uso de radionúclidos, desde hace muchos años se emplea ^{131}I-MIBG; más recientemente se ha introducido el [177-Lu-DOTA]-octreotato. Estos

tratamientos, solos o asociados a diversas pautas de quimioterapia, pueden lograr mejorías clínicas y bioquímicas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Barron J. Phaeochromocytoma: diagnostic challenges for biochemical screening and diagnosis. J Clin Pathol 2010; 63: 669-674.

Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer. Pancreas 2010; 39: 775-783.

Fernández-Cruz L, Puig-Domingo M, Halperin I, Sesmilo G. Pheochromocytoma. Scand Surg 2004; 93: 302-309.

Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. J Intern Med 2009; 266: 43-52.

INCIDENTALOMAS SUPRARRENALES

CONCEPTO

Se define como incidentaloma suprarrenal el tumor mayor de 1 cm de diámetro hallado de forma insospechada al realizar una exploración de imagen por motivos no relacionados. Esta definición excluye aquellos casos con un síndrome clínico (ya sea derivado del efecto masa o disfunción hormonal) dependiente de la glándula suprarrenal que no ha sido adecuadamente evaluado. También excluye en general aquellas lesiones encontradas durante los estudios de extensión de una enfermedad neoplásica. El uso generalizado de las técnicas de imagen (ecografía, TC y RM), y la mejora en la definición de las mismas ha convertido al incidentaloma suprarrenal en un problema clínico común.

Su prevalencia oscila desde el 0,4%-4,4% en estudios de imagen (TC), hasta un 9%-12% según algunos estudios necrópsicos. Las estrategias de diagnóstico y tratamiento se definen sobre la base de un amplio diagnóstico diferencial que debe descartar la neoplasia maligna primaria o metastásica en primer lugar y después la funcionalidad de la lesión. En la mayoría de los casos, el incidentaloma suprarrenal es un tumor benigno clínicamente no funcionante, en general un adenoma. Sin embargo, estudios hormonales más profundos demuestran que estos tumores pueden tener una secreción autónoma de cortisol. Este proceso se conoce como «síndrome de pre-Cushing» o, más apropiadamente, «síndrome de Cushing subclínico».

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El principal reto del incidentaloma suprarrenal es descartar una lesión maligna. El tamaño, las características de la imagen, y finalmente la histología obtenida mediante punción transcutánea (si se considera necesario) son útiles para identificar lesiones sospechosas. Aunque el tamaño de la lesión no se considera un criterio de certeza de malignidad, el carcinoma suprarrenal es más prevalente en las lesiones mayores de 4 cm. La TC y, en menos ocasiones, la RM son exploraciones imprescindibles para el estudio de estas lesiones. La forma y la consistencia (homogénea o heterogénea), de manera análoga a lo que ocurre en otros órganos, es informativa de la naturaleza de la lesión. Más importante quizá es la caracterización de la lesión antes y después de la administración de contraste.

Una densidad inferior a 10 unidades Hounsfield (UH) en la TC sin contraste es muy útil para diferenciar adenomas o hiperplasias de lesiones no adenomatosas. Esta diferencia se debe a que las primeras tienen un alto contenido en grasa intracitoplasmática (síntesis de glucocorticoides normal) que es rara en metástasis, carcinomas adrenales o feocromocitoma. Un rápido aclaramiento del contraste, superior típicamente al 50%-60% en los primeros 10 min tras su administración, es otra característica presente en los adenomas pero no en otras lesiones. En la RM las lesiones benignas son isointensas con el hígado en T1 y T2, mientras que una señal hiperintensa en T2 es característica de algunos carcinomas primarios, metástasis y, sobre todo, del feocromocitoma. La biopsia suprarrenal mediante punción percutánea con aguja fina y guiada por TC (previo despistaje de feocromocitoma) puede indicarse principalmente en el diagnóstico diferencial entre tumores primarios adrenales y metástasis adrenales en pacientes con tumores ya conocidos.

El carcinoma de la corteza suprarrenal, cuya prevalencia en los casos de incidentaloma oscila entre 1,1%-4,7%, se presenta con frecuencia como una lesión grande (superior a 4-6 cm) que puede desplazar la estructura adyacente, heterogénea, frecuentemente con calcificaciones (30%) e hiperdensa en la TC (superior a 20 UH); en la RM es hipointensa en T1 e hiperintensa comparada con el hígado en T2. El estudio histológico, si se realiza, confirma el origen suprarrenal e incluso podría identificar características celulares de malignidad. Las *metástasis* localizadas en las suprarrenales representan, según las series, un 0,7%-2,3% de los incidentalomas. Suelen aparecer en el contexto de una enfermedad neoplásica, con mayor frecuencia en los carcinomas de pulmón o mama y melanomas. En ausencia de otras metástasis es importante estudiar el tumor suprarrenal, ya que el 70% de estos tumores hallados en pacientes oncológicos corresponden a adenomas no funcionantes.

El *mielolipoma suprarrenal* es un tumor benigno compuesto de tejido adiposo y tejido mieloide en diferente proporción, que puede ser de gran tamaño y condicionar clínica de compresión. Es un tumor muy ecogénico, con una densidad en la TC marcadamente baja. El *quiste suprarrenal,* por su imagen a veces heterogénea y nodular con septos, puede ser difícil de diferenciar de una neoplasia maligna. Es no funcionante y presenta una alta densidad en la TC. Las enfermedades suprarrenales granulomatosas, como la *tuberculosis* y la *histoplasmosis,* presentan imágenes radiológicas inespecíficas, con lesiones asimétricas, heterogéneas, quísticas o con calcificaciones, que reflejan el grado de evolución y de necrosis.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con las metástasis. Generalmente, las imágenes son hiperdensas en la TC y la biopsia percutánea puede ser necesaria para confirmar el diagnóstico. La imagen clásica del incidentaloma suprarrenal más frecuente, los *adenomas suprarrenales,* es el de una lesión pequeña, de densidad homogénea, superficie lisa, atenuación baja (inferior a 10 UH) y rápido lavado (superior a 50%) tras contraste en los primeros 10 min, que es isointensa en T1 y T2 en la RM. Hasta en un 10%-15% de los pacientes, el incidentaloma suprarrenal es bilateral. En estos casos es preciso pensar en el déficit enzimático, el feocromocitoma, las metástasis, el linfoma, las enfermedades infiltrativas o infecciosas, hemorragias o la hiperplasia macronodular bilateral primaria, aunque en la mayoría de los casos las lesiones son benignas y no funcionantes.

Una vez evaluada la potencial naturaleza maligna de la(s) lesión(es) es preciso identificar aquellas que son funcionantes. Según las series, aproximadamente un 80%-90% de las lesiones benignas corresponden a adenomas no funcionantes, un 6,4%-12,5% a síndrome de Cushing subclínico, un 3%-5,2% feocromocitoma, y un 0,7%-2,3% hiperaldosteronismo primario. Aunque los antecedentes clínicos y de laboratorio y la exploración física pueden guiar las exploraciones complementarias se recomienda el cribado de síndrome de Cushing y feocromocitoma en todos los casos. El test de frenación con 1 mg de dexametasona es la prueba de elección inicial para el cribado en estos casos de síndrome de Cushing, aunque algunos autores sugieren la necesidad de encontrar alterada al menos otra de las pruebas de cribado (cortisol en orina de 24 h o, en especial, cortisol salival nocturno) para establecer el diagnóstico.

En el caso del feocromocitoma, son útiles tanto la determinación de metanefrinas y catecolaminas en orina de 24 h como la de metanefrinas en plasma. La mayor especificidad de las metanefrinas urinarias la hacen quizá preferible en los casos de incidentaloma, en especial, cuando la imagen es poco sugestiva de feocromocitoma. Sin embargo, es preferible la determinación de metanefrinas en plasma cuando la imagen es sospechosa de feocromocitoma. Además, debe evaluarse el cociente entre la concentración de la aldosterona y la ARP si existe HTA.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Debe considerarse la extirpación quirúrgica de las lesiones mayores de 4 cm al existir mayor prevalencia de carcinoma suprarrenal en

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lesiones de este tamaño, en especial aquellas con características sospechosas en la TC/RM. Los pacientes afectados por síndrome de Cushing subclínico o «síndrome de pre-Cushing» presentan una prevalencia mayor a la esperada de trastornos en el metabolismo óseo (incluidas osteopenia y fracturas), además del hidrocarbonado, HTA y obesidad, e incluso de enfermedad aterosclerótica, por lo que deben considerarse de alto riesgo cardiovascular. Los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado que evalúa el tratamiento quirúrgico frente al tratamiento médico conservador en pacientes con síndrome de Cushing subclínico indican que el primero podría ser mejor que el segundo en cuanto a la mejora o resolución de la diabetes, la HTA y la dislipemia.

Sin embargo, otros estudios observacionales no parecen evidenciar estas diferencias. Parece razonable, por tanto, considerar una suprarrenalectomía unilateral en los pacientes más jóvenes, y con una mayor alteración de las pruebas diagnósticas, o peor perfil cardiometabólico clínico. El desarrollo de insuficiencia suprarrenal posquirúrgica es previsible en el postoperatorio, y su aparición confirmaría el síndrome y su gravedad. El tratamiento del carcinoma y del feocromocitoma es quirúrgico. En el caso de hiperaldosteronismo primario, la cirugía es una opción que debe considerarse, como se ha revisado previamente. En cuanto al adenoma no funcionante, con excepción de aquellos que por su tamaño provoquen un síndrome compresivo, no se aconseja su resección quirúrgica.

La frecuencia y el tiempo durante el cual debe seguirse a los pacientes con incidentaloma suprarrenal no están claramente definidos debido al desconocimiento de la evolución natural de estas lesiones. En lesiones menores de 4 cm se ha recomendado la realización de 1 a 3 pruebas de imagen (TC o RM) en los 4 años posteriores al diagnóstico; la primera de ellas se realiza a los 6-12 meses. Sin embargo, la realización sólo de esta primera prueba de imagen puede ser suficiente. En lesiones sospechosas es recomendable repetir una TC/RM en los primeros 3-6 meses. El crecimiento en más de 1 cm de la lesión durante el seguimiento es criterio para indicar la extirpación quirúrgica. El adenoma suprarrenal podría progresar no sólo morfológica, sino también funcionalmente, y puede convertirse en autónomo y ser causa de síndrome de Cushing, feocromocitoma o hiperaldosteronismo. Por este motivo la recomendación actual es el seguimiento funcional anual mediante las pruebas de cribado mencionadas durante los primeros 4 años. A pesar de ello se ha sugerido que podría no ser necesario este seguimiento en aquellos incidentalomas de aspecto benigno por imagen, menores de 2 cm, y no funcionantes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Eur J Endocrinol 2009; 161: 513.

Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4106.

Sereg M, Szappanos A, Toke J, Karlinger K, Feldman K, Kaszper E, et al. Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study. Eur J Endocrinol 2009; 160: 647.

Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo M, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. Ann Surg 2009; 249: 388-391.

Enfermedades de las gónadas

J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández, I. Salinas Vert, L. Bassas Arnau, L. Audí Parera, L. Ibáñez Toda

CAPÍTULO 21

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL OVARIO*

BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS SEXUALES EN EL OVARIO*

Las hormonas secretadas en el ovario (fundamentalmente en las estructuras foliculares y en el cuerpo lúteo) son el estradiol y la progesterona, aunque también se producen pequeñas cantidades de estrona, androstenodiona, testosterona, 17-hidroxiprogesterona, varias hormonas no esteroideas, como la inhibina y la relaxina y factores locales.

Estradiol

Para su biosíntesis se requiere la interacción de las células de la teca interna y las granulosas del folículo. La secreción del estradiol al plasma es variable durante el ciclo menstrual, con concentraciones de alrededor de 30 pg/mL (110 pmol/L) en la fase folicular temprana, 300 pg/mL (1100 pmol/L) en la periovulatoria y 200 pg/mL (730 pmol/L) durante la lútea. En el plasma, el 40% circula unido a la proteína transportadora de hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin,* SHBG). El 58% se une a la albúmina y el 2%-3% circula libre y, por tanto, en forma activa.

El otro estrógeno destacado es la estrona, que no desempeña un papel importante en el ciclo menstrual, pero es el estrógeno predominante durante la menopausia. Procede de la conversión periférica del estradiol y de la androstenodiona.

Progestágenos

La progesterona es un esteroide de 21 átomos de carbono derivado de la pregnenolona y se produce durante el ciclo en el ovario y en las glándulas suprarrenales. En la fase folicular, las concentraciones plasmáticas son muy bajas (0,5 ng/mL [1,59 nmol/L]) y en la fase lútea se elevan hasta alcanzar valores de 20 ng/mL (63,6 nmol/L); el cuerpo lúteo es su principal productor. Este incremento comienza a observarse poco antes de la ovulación y es máximo cuando el cuerpo lúteo tiene las células granulosas perfectamente luteinizadas. La progesterona circula en el plasma unida a la proteína transportadora de cortisol (*cortisol binding globulin,* CBG) y su principal vía metabólica implica su transformación a pregnandiol. Se elimina por la orina tras su conjugación con el ácido glucurónico.

El otro progestágeno producido en el ovario en cantidades significativas es la 17-α-hidroxiprogesterona. Procede del folículo en maduración y también del cuerpo lúteo. Su metabolismo conduce a la formación de pregnanetriol.

Andrógenos

Los dos que se secretan en el ovario son la androstenodiona y la testosterona, cuyo lugar de origen lo constituyen las células tecales y las glándulas suprarrenales.

Inhibinas

Las inhibinas son sustancias peptídicas heterodiméricas con un peso de 32 kD constituidas por dos cadenas α y β unidas por puentes disulfuro. En el ovario se producen fundamentalmente en las células de la granulosa foliculares, y también en las células luteínicas. Las dos clases

*J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

lesiones de este tamaño, en especial aquellas con características sospechosas en la TC/RM. Los pacientes afectados por síndrome de Cushing subclínico o «síndrome de pre-Cushing» presentan una prevalencia mayor a la esperada de trastornos en el metabolismo óseo (incluidas osteopenia y fracturas), además del hidrocarbonado, HTA y obesidad, e incluso de enfermedad aterosclerótica, por lo que deben considerarse de alto riesgo cardiovascular. Los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado que evalúa el tratamiento quirúrgico frente al tratamiento médico conservador en pacientes con síndrome de Cushing subclínico indican que el primero podría ser mejor que el segundo en cuanto a la mejora o resolución de la diabetes, la HTA y la dislipemia.

Sin embargo, otros estudios observacionales no parecen evidenciar estas diferencias. Parece razonable, por tanto, considerar una suprarrenalectomía unilateral en los pacientes más jóvenes, y con una mayor alteración de las pruebas diagnósticas, o peor perfil cardiometabólico clínico. El desarrollo de insuficiencia suprarrenal posquirúrgica es previsible en el postoperatorio, y su aparición confirmaría el síndrome y su gravedad. El tratamiento del carcinoma y del feocromocitoma es quirúrgico. En el caso de hiperaldosteronismo primario, la cirugía es una opción que debe considerarse, como se ha revisado previamente. En cuanto al adenoma no funcionante, con excepción de aquellos que por su tamaño provoquen un síndrome compresivo, no se aconseja su resección quirúrgica.

La frecuencia y el tiempo durante el cual debe seguirse a los pacientes con incidentaloma suprarrenal no están claramente definidos debido al desconocimiento de la evolución natural de estas lesiones. En lesiones menores de 4 cm se ha recomendado la realización de 1 a 3 pruebas de imagen (TC o RM) en los 4 años posteriores al diagnóstico; la primera de ellas se realiza a los 6-12 meses. Sin embargo, la realización sólo de esta primera prueba de imagen puede ser suficiente. En lesiones sospechosas es recomendable repetir una TC/RM en los primeros 3-6 meses. El crecimiento en más de 1 cm de la lesión durante el seguimiento es criterio para indicar la extirpación quirúrgica. El adenoma suprarrenal podría progresar no sólo morfológica, sino también funcionalmente, y puede convertirse en autónomo y ser causa de síndrome de Cushing, feocromocitoma o hiperaldosteronismo. Por este motivo la recomendación actual es el seguimiento funcional anual mediante las pruebas de cribado mencionadas durante los primeros 4 años. A pesar de ello se ha sugerido que podría no ser necesario este seguimiento en aquellos incidentalomas de aspecto benigno por imagen, menores de 2 cm, y no funcionantes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Eur J Endocrinol 2009; 161: 513.

Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4106.

Sereg M, Szappanos A, Toke J, Karlinger K, Feldman K, Kaszper E, et al. Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study. Eur J Endocrinol 2009; 160: 647.

Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo M, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. Ann Surg 2009; 249: 388-391.

Enfermedades de las gónadas

J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández, I. Salinas Vert, L. Bassas Arnau, L. Audí Parera, L. Ibáñez Toda

CAPÍTULO 21

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL OVARIO*

BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS SEXUALES EN EL OVARIO*

Las hormonas secretadas en el ovario (fundamentalmente en las estructuras foliculares y en el cuerpo lúteo) son el estradiol y la progesterona, aunque también se producen pequeñas cantidades de estrona, androstenodiona, testosterona, 17-hidroxiprogesterona, varias hormonas no esteroideas, como la inhibina y la relaxina y factores locales.

Estradiol

Para su biosíntesis se requiere la interacción de las células de la teca interna y las granulosas del folículo. La secreción del estradiol al plasma es variable durante el ciclo menstrual, con concentraciones de alrededor de 30 pg/mL (110 pmol/L) en la fase folicular temprana, 300 pg/mL (1100 pmol/L) en la periovulatoria y 200 pg/mL (730 pmol/L) durante la lútea. En el plasma, el 40% circula unido a la proteína transportadora de hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin,* SHBG). El 58% se une a la albúmina y el 2%-3% circula libre y, por tanto, en forma activa.

El otro estrógeno destacado es la estrona, que no desempeña un papel importante en el ciclo menstrual, pero es el estrógeno predominante durante la menopausia. Procede de la conversión periférica del estradiol y de la androstenodiona.

Progestágenos

La progesterona es un esteroide de 21 átomos de carbono derivado de la pregnenolona y se produce durante el ciclo en el ovario y en las glándulas suprarrenales. En la fase folicular, las concentraciones plasmáticas son muy bajas (0,5 ng/mL [1,59 nmol/L]) y en la fase lútea se elevan hasta alcanzar valores de 20 ng/mL (63,6 nmol/L); el cuerpo lúteo es su principal productor. Este incremento comienza a observarse poco antes de la ovulación y es máximo cuando el cuerpo lúteo tiene las células granulosas perfectamente luteinizadas. La progesterona circula en el plasma unida a la proteína transportadora de cortisol (*cortisol binding globulin,* CBG) y su principal vía metabólica implica su transformación a pregnandiol. Se elimina por la orina tras su conjugación con el ácido glucurónico.

El otro progestágeno producido en el ovario en cantidades significativas es la 17-α-hidroxiprogesterona. Procede del folículo en maduración y también del cuerpo lúteo. Su metabolismo conduce a la formación de pregnanetriol.

Andrógenos

Los dos que se secretan en el ovario son la androstenodiona y la testosterona, cuyo lugar de origen lo constituyen las células tecales y las glándulas suprarrenales.

Inhibinas

Las inhibinas son sustancias peptídicas heterodiméricas con un peso de 32 kD constituidas por dos cadenas α y β unidas por puentes disulfuro. En el ovario se producen fundamentalmente en las células de la granulosa foliculares, y también en las células luteínicas. Las dos clases

*J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

de inhibinas, A y B, tienen la misma subunidad α y difieren en la β, por lo que pueden ser βA o βB. En el testículo, la inhibina predominante es la B y en los folículos ováricos grandes, la A. Su síntesis folicular es estimulada por la FSH, y la luteínica por la LH. Su acción fisiológica más evidente es la inhibición de la liberación de FSH por la hipófisis anterior. Las inhibinas oscilan durante el ciclo menstrual, estimulan la producción de andrógenos por las células tecales y pueden ser inhibidoras de la proliferación celular ovárica.

Activina

Es un homodímero de cadenas β de la inhibina que puede estar formado por dos cadenas βA, dos βB o una βA y otra βB. Estimula la síntesis y liberación de FSH y el desarrollo folicular (se ha descrito la existencia de receptores en las células granulosas) y bloquea la producción androgénica en las células tecales, aunque parece estimular la actividad aromatasa, con lo que contribuiría al incremento del estradiol. Durante el desarrollo folicular hay más activina en las fases iniciales.

Folistatina

Esta proteína gonadal inhibe la actividad FSH *in vitro*. Su modo de acción se asemeja al de la inhibina. Se trata de una proteína monocatenaria que aparece con dos formas moleculares de 31 y 39 kD de masa, respectivamente, y que se liga a la activina para regular su acción biológica.

Inhibidor de la maduración del oocito (OMI)

Esta sustancia (o conjunto de sustancias) presente en el folículo y responsable del bloqueo madurativo es capaz de impedir que el oocito continúe su fase madurativa y su acción se contrarresta de alguna manera por la acción de la LH. Teóricamente, la LH puede inducir la maduración progresiva de todos los oocitos, pero este hecho ocurre únicamente en los folículos con menor cantidad de OMI, que son los más grandes (folículos antrales). El OMI producido en las células granulosas del «cúmulo oóforo» alcanza el oocito a través de unas prolongaciones protoplásmicas de las mismas que atraviesan la membrana pelúcida. La acción de las gonadotropinas para deshacer el «cúmulo» y, por tanto, romper dichas prolongaciones impide su actuación y permite la maduración del oocito.

Hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH o LHRH)

Aunque el origen del decapéptido estimulante de las gonadotropinas es fundamentalmente hipotalámico, también existe cierta producción en el ovario, donde es capaz de inhibir la secreción de estrógenos en respuesta al estímulo con FSH y también la de progesterona estimulada por la LH.

Factores de crecimiento

Existen varios factores que tienen acción predominante autocrina y paracrina, entre los que se incluyen desde los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF o somatomedinas) que se producen en las células de la granulosa en respuesta a la hormona del crecimiento (GH) hasta el factor de crecimiento epidérmico (EGF), los factores transformadores del crecimiento α y β y el factor de crecimiento de fibroblastos. El factor transformador del crecimiento (TGF)-α tiene grandes analogías con el EGF y acciones parecidas, mientras que el β muestra similitud con la inhibina y se produce en las células tecales.

Activador del plasminógeno

En el ovario existe un activador del plasminógeno que se estimula principalmente por estrógenos y que interviene en la lisis de la membrana folicular que tiene lugar en el momento de la ovulación para permitir la salida del oocito. La FSH estimula la producción estrogénica de las células de la granulosa en los folículos mejor preparados, y estos activan el plasminógeno que, en un momento determinado, producirá la plasmina necesaria para la ruptura del folículo.

Proteína reguladora folicular

Se trata de otro péptido cuyo origen son las células de la granulosa que inhibe el efecto estimulante de FSH sobre la producción de AMPc.

Inhibidor de la unión de la LH a sus receptores (LHRBI)

Esta sustancia, de peso molecular de alrededor de 30 000, se produce en el propio cuerpo lúteo conforme envejece e impide que, al cabo de un tiempo, este sea capaz de responder ante el estímulo con HCG.

Relaxina

Es una hormona peptídica de aproximadamente 6 kD que se produce en el cuerpo lúteo humano, induce la relajación de los ligamentos interpúbicos e inhibe la actividad del miometrio. La relaxina es específica de especie y se produce fundamentalmente en el cuerpo lúteo gravídico. Su misión parece ser mantener el útero en reposo durante el embarazo y facilitar el parto.

ACCIONES DE LAS HORMONAS SEXUALES OVÁRICAS*

Acciones de los estrógenos

Los estrógenos actúan sobre diversos tejidos del organismo a través de receptores nucleares específicos (α y β) con distribución irregular. Los receptores estrogénicos (RE) pertenecen a una amplia familia de factores de transcripción, conocida como «familia de receptores hormonales nucleares», localizados en el interior de las células. La interacción entre el estrógeno y el dominio de interacción del RE induce un cambio conformacional del RE, con lo que se forma un dímero que es la forma activa. Se han descrito dos subtipos de RE: REα y REβ. El REα se expresa de forma alta o moderada en hipófisis, riñón, epidídimo y glándulas adrenales, mientras que la expresión de REβ es alta o moderada en cerebro, próstata, pulmón y vejiga. Existe una coexpresión tanto de REα como de REβ en hueso, testículo, ovario, útero y mama. También se han descrito REα y REβ en los vasos sanguíneos. Además de su mecanismo de acción clásico, a través de los RE, los estrógenos han demostrado tener otras vías de acción que mediarían efectos rápidos. Así, son capaces de regular canales iónicos y otros receptores de membrana.

A partir de la pubertad, los estrógenos estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos e inducen el crecimiento mamario, la distribución característica de la grasa corporal y el desarrollo de genitales internos y externos. El útero aumenta de tamaño y el endometrio prolifera. La mucosa vaginal sufre un proceso de cornificación en sus células superficiales, que se enriquecen en glucógeno. El cuello uterino presenta una secreción mucosa, que se incrementa en cantidad y se hace muy filante para adquirir un patrón de cristalización en «helecho» característico. Esta acción está encaminada a facilitar el paso de los espermatozoides a través del moco cervical. También aumentan de tamaño las trompas. El músculo uterino aumenta sus contracciones espontáneas, con lo que se incrementa la excitabilidad a la oxitocina. Se estimula la proliferación de los conductos galactóforos y se modula la secreción de LHRH y dopamina en el hipotálamo con disminución de las gonadotropinas y estímulo de la producción de PRL. Los estrógenos regulan el crecimiento de los huesos largos y cierran los cartílagos de conjunción, por lo que detienen el crecimiento. También facilitan la mineralización ósea. Sobre el sistema vascular incrementan la eficacia de los mecanismos vasodilatadores dependientes de NO y prostaciclina y disminuyen la actividad de los sistemas vasoconstrictores. Estas hormonas reducen las concentraciones plasmáticas de LDL e incrementan las de HDL.

Acciones de los progestágenos

La progesterona se secreta por el cuerpo lúteo durante la segunda parte del ciclo menstrual. Presenta receptores en útero, endometrio y mama fundamentalmente y actúa principalmente sobre un endometrio estimulado previamente por el estradiol durante la primera fase del ciclo para prepararlo para la nidación y el embarazo, lo que induce la aparición de un endometrio secretor. Al contrario que el estradiol, disminuye la amplitud y la frecuencia de las contracciones uterinas y reduce su sensibilidad al estímulo contráctil de la oxitocina; también transforma el moco cervical para reducir su secreción y hacerla más espesa y viscosa. La progesterona disminuye la frecuencia de la

*J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pulsatilidad de la LH, sin afectar a la FSH. La propia progesterona o sus metabolitos incrementan la temperatura corporal, un hecho que se utiliza en clínica como índice de que ha ocurrido la ovulación.

Acciones de los andrógenos

Los andrógenos en la mujer, aparte de su papel precursor de los estrógenos, parecen tener acciones estimulantes sobre la libido y el anabolismo.

Acciones biológicas de los factores de crecimiento

Las células diana para GH e IGF-I parecen ser las granulosas. Tanto GH como IGF-I incrementan la síntesis de estrógenos y progestágenos ováricos en presencia de FSH. La GH es capaz además de acelerar la diferenciación de células de la granulosa inducida por FSH y estimular la producción de IGF-I por el ovario. El EGF disminuye la respuesta de los andrógenos a la LH en las células tecales.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA*

Gonadotropinas hipofisarias

El control de la función ovárica se lleva a cabo por las hormonas gonadotrópicas (LH, FSH, PRL y HCG). Las tres primeras se segregan en la adenohipófisis. La HCG se produce en el tejido corial a partir del huevo fecundado y es responsable del mantenimiento de la función del cuerpo lúteo gravídico.

La LH y la FSH presentan una secreción pulsátil en la mujer. Dicha pulsatilidad comienza inicialmente sólo por la noche al aproximarse la pubertad y, una vez pasada esta, se mantiene a lo largo de las 24 h, con picos cada hora y media o 2 h durante la fase folicular y cada 3-4 h durante la fase lútea, en dependencia directa de la secreción de Gn-RH. Ambas gonadotropinas presentan también un perfil cíclico mensual con concentraciones de FSH más elevadas al final de la fase lútea y comienzo de la fase folicular y con un pico durante la etapa ovulatoria. La LH se caracteriza asimismo por concentraciones ligeramente más altas al final de la fase folicular seguidas de un pico periovulatorio de mayor magnitud que el de la FSH y disminución durante la fase lútea.

El receptor para FSH se encuentra en la membrana de las células de la granulosa, mientras que el receptor para LH, que es el mismo para HCG, es muy abundante en la membrana de las células luteínicas, pero también está presente en las células de la teca y en las intersticiales, si bien en mucha menor cantidad. Este receptor aparece en las células de la granulosa cuando se estimulan por FSH.

La FSH induce desarrollo folicular y síntesis de estradiol a expensas de la androstenodiona sintetizada en las células locales bajo el estímulo de la LH. La FSH interviene también en el proceso de reclutamiento, crecimiento y desarrollo del folículo dominante. Será precisamente en este donde las concentraciones aumentadas de estradiol producido localmente determinen un incremento de sus receptores para la FSH. Esto hace posible que este folículo prosiga con su desarrollo en presencia de concentraciones cada vez más bajas de FSH, lo que determina la atresia de los otros folículos menos sensibles. Esta disminución de la FSH ocurre por el *feedback* negativo ejercido conjuntamente por los estrógenos y la inhibina.

La LH actúa en el folículo maduro para iniciar una cascada de acontecimientos que desembocan en la ovulación. Además, luteiniza las células de la teca y las granulosas maduras, con lo que transforma el folículo en cuerpo lúteo e incrementa en este la producción de progesterona. La LH produce también una lisis del «cúmulo oóforo» y reanuda la maduración del oocito. La LH es, pues, responsable de la ovulación, la maduración del oocito y la luteinización del folículo. También interviene indirectamente en la síntesis de estradiol, ya que es necesaria para la síntesis de androstenodiona que pasará después a las células de la granulosa para sufrir en estas un proceso de aromatización, bajo estímulo con FSH.

La secreción de LH y FSH está bajo el control de *feedback* negativo de los estrógenos y la progesterona, de forma que si se interrumpe la secreción de los esteroides sexuales por extirpación quirúrgica de los ovarios o con la llegada de la menopausia, al producirse el agotamiento folicular se observa un aumento marcado de ambas gonadotropinas, entre las que la FSH es la más sensible. Aparte de estos mecanismos de regulación, en la mitad del ciclo aparece un pico secretor de LH y FSH que parece ser responsable de la ovulación y de la luteinización. La FSH actúa sobre el folículo que ha alcanzado ya una fase avanzada (folículo antral), aunque mida todavía muy pocos milímetros.

Gn-RH o LHRH hipotalámica

Durante el desarrollo cerebral, las neuronas productoras de la Gn-RH migran desde la placa olfatoria hasta el área preóptica y el hipotálamo. Estas neuronas liberan Gn-RH y solamente algunas subpoblaciones coproducen también galanina.

El control que ejerce la LHRH sobre el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico depende de su secreción pulsátil en virtud de una serie de interrelaciones con otras neurohormonas, los esteroides sexuales, las gonadotropinas hipofisarias y los neurotransmisores del sistema nervioso central (dopamina, noradrenalina, serotonina, melatonina, prostaglandinas, endorfinas, óxido nítrico y aminoácidos excitatorios).

La Gn-RH regula la síntesis y la secreción de LH y FSH por medio de la modificación de su frecuencia de pulsos. Así, incrementa o disminuye las concentraciones de ambas gonadotropinas y puede controlarlas por separado. La secreción fisiológicamente pulsátil de LHRH en el hipotálamo desencadena la liberación de LH y FSH, pero la magnitud de la respuesta es proporcional al ambiente estrogénico y a las concentraciones de inhibina y de activina. Durante la maduración folicular hay un incremento continuo de los estrógenos plasmáticos que da lugar a una disminución de LH y FSH circulantes y a un aumento de las concentraciones intrahipofisarias de ambas gonadotropinas. Su mecanismo de acción sobre las células adenohipofisarias se ejerce a través de las neuronas productoras de Gn-RH, que están sometidas a control por parte de las productoras de una familia de péptidos denominados kisspeptinas que derivan del gen *KISS-1* y se producen fundamentalmente en el núcleo arcuato y en el área preóptica. Estas kisspeptinas están moduladas por los niveles de leptina que procede del tejido adiposo y que supone en la pubertad la señal de puesta en marcha del eje reproductor cuando se alcanza una reserva grasa determinada.

Existe un circuito en el que la mayoría de las señales periféricas, incluidas las hormonas sexuales y los reguladores metabólicos, actúan sobre las células productoras de kisspeptinas que, a su vez, regulan las neuronas Gn-RHérgicas. En la segunda fase del ciclo se incrementan las concentraciones de estrógenos y, sin embargo, al final no vuelve a ocurrir un «pico ovulatorio» de LH y FSH. Durante esta fase, el incremento de estrógenos va acompañado de un aumento manifiesto de progesterona, que es capaz de impedir el incremento de biosíntesis de gonadotropinas que determinan los estrógenos aislados. Por tanto, aunque los estrógenos permanecen altos durante toda la fase luteínica, al final de la misma no se produce otro pico de LH y FSH, por impedirlo la progesterona.

Clásicamente, se admite que el ciclo menstrual está gobernado por una interacción entre hipotálamo, hipófisis y ovario, donde el hipotálamo desempeña un papel preponderante. No obstante, se plantea una dificultad en el entendimiento del modo en que un sistema de retroalimentación negativo, ejercido por estrógenos y progesterona sobre la secreción de LH y FSH, puede convertirse, en un momento determinado, en un *feedback* positivo que determine la presencia del pico ovulatorio de LH y FSH. Al parecer, las kisspeptinas están relacionadas precisamente con la secreción cíclica de las gonadotropinas a través de la modulación de la pulsatilidad de Gn-RH. Actualmente, el ciclo menstrual se interpreta de una forma distinta. Parece que la interrelación hipófisis–ovario es el lugar de génesis de la mayoría de los cambios hormonales que dan lugar al ciclo menstrual, y el hipotálamo desempeña un papel secundario en su desarrollo, si bien esto no significa que el Gn-RH no sea crucial en el mantenimiento del ciclo, por lo que sus mecanismos de control tienen una importancia muy relevante.

*J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA*

Exploraciones indirectas

Exploración clínica

La exploración clínica del eje hipotálamo-ovárico incluye el grado de desarrollo de los caracteres sexuales femeninos (desarrollo mamario armónico, distribución apropiada de la grasa corporal y distribución femenina del vello pubiano, con forma de triángulo de base superior sin invadir la línea media), las alteraciones que ocurren en los genitales externos e internos y también las modificaciones que los cambios hormonales ejercen sobre el resto del organismo (p. ej., la temperatura basal). La exploración de los genitales externos debe valorar la posibilidad de un himen imperforado, una aplasia vaginal o uterina, un tabique vaginal y las características macroscópicas de la mucosa vaginal y el moco cervical.

Citología vaginal

La extensión vaginal puede informar sobre el grado de impregnación estrogénica de la mucosa. En los primeros días del ciclo, la citología vaginal está formada principalmente por células precornificadas con núcleos vesiculares y citoplasma basófilo. Al aumentar los estrógenos, existe un incremento correspondiente en el número de células cornificadas de núcleo picnótico y citoplasma eosinófilo. Después de la ovulación hay una descamación progresiva, con agrupamiento y plegamiento de las células, que adoptan una forma navicular.

Moco cervical

El moco cervical refleja directamente la actividad hormonal. Durante la primera fase del ciclo menstrual se observa escasa cantidad de moco que es viscoso y pegajoso, mientras que desde el 8.º al 12.º día del ciclo, aproximadamente, hay un gran incremento de la secreción mucosa, que aumenta hasta 10 veces en el momento de la ovulación. El moco es transparente y muy elástico y capaz de formar hilos (filancia). Después de la ovulación, el moco permanece transparente y elástico hasta aproximadamente el comienzo de la tercera semana, lo que coincide con el incremento de la progesterona, momento en que se produce una disminución progresiva de su producción; se vuelve poco elástico y poco filante. Durante el embarazo, el moco es espeso y turbio, muy celular y elástico, pero con muy poca filancia.

Temperatura basal

En condiciones normales y en las 24 h siguientes al día de la ovulación hay un incremento en la temperatura basal de 0,4-0,6 °C, debido a la acción de la progesterona o de alguno de sus metabolitos, que se mantiene durante todo el período de funcionamiento del cuerpo lúteo, para disminuir de nuevo cuando este deja de funcionar y aparece la menstruación.

Biopsia endometrial

Es útil para determinar si el endometrio se encuentra en fase de proliferación (bajo la acción estrogénica), o en fase secretora (por acción progestágena). Es especialmente interesante la tinción de la muestra para determinar los niveles celulares de glucógeno, que están relacionados con la actividad progestagénica.

Histerosalpingografía

Consiste en la inyección de contraste yodado por vía vaginal para visualizar los genitales internos. Permite medir el tamaño de la cavidad uterina y comprobar la permeabilidad de las trompas.

Exploraciones directas

Determinaciones hormonales

En general, las determinaciones hormonales aisladas carecen de valor, y siempre deben realizarse pruebas seriadas para medir las concentraciones plasmáticas y urinarias. Las hormonas más importantes para evaluar el funcionamiento de este eje son:

Estradiol plasmático. El estradiol asciende gradualmente en la primera fase del ciclo, desde alrededor de 20-30 pg/mL (73-110 pmol/L) hasta concentraciones máximas de 400-500 pg/mL (1460-1835 pmol/L) en las horas previas a la ovulación. Seguidamente, estas disminuyen y llegan hasta 150-200 pg/mL (550-730 pmol/L), para ascender de nuevo hasta 300-400 pg/mL (1110-1460 pmol/L) mientras dura el funcionalismo del cuerpo lúteo. Al final de la vida de este disminuyen las concentraciones hasta 50 pg/mL (183 pmol/L), o menos, a la vez que aparece la menstruación.

Progesterona plasmática. La progesterona presenta concentraciones de alrededor de 0,5 ng/mL (1,59 nmol/L) en la fase folicular, para ascender inmediatamente después de la ovulación hasta los 8-25 ng/mL (25,4-79,5 nmol/L) mientras dura el funcionalismo del cuerpo lúteo. Al cabo de 12-14 días disminuye hasta hacerse prácticamente indetectable, coincidiendo con la menstruación.

17-α-hidroxiprogesterona plasmática. Este esteroide se ha considerado un indicador más o menos válido del momento de la ovulación. Sus concentraciones, en fase temprana del ciclo, oscilan alrededor de 100 ng/dL (3 nmol/L), para llegar a 666 ng/dL (20 nmol/L) en la fase folicular tardía en forma de un pico sincrónico con el de LH y algo retrasado respecto al de estradiol. Tras una pequeña caída, las concentraciones se mantienen alrededor de 106-666 ng/dL (16-20 nmol/L) durante la fase luteínica.

Testosterona plasmática. En condiciones normales, sus concentraciones en la mujer no deben superar los 3 ng/mL (10 nmol/L).

PRL plasmática. No parecen existir variaciones en las concentraciones de PRL a lo largo del ciclo menstrual, que oscilan entre 8 y 14 μg/L, pero sí hay un incremento acusado durante la gestación y la lactancia, período en el que llegan a superar los 100 μg/L.

LH y FSH plasmáticas. Las concentraciones normales en la mujer oscilan entre 4 y 8 U/L para la LH y entre 3 y 5 U/L para la FSH en la primera fase del ciclo. En la fase folicular tardía existe cierta disminución de la FSH. En la etapa periovulatoria se produce un pico de ambas gonadotropinas, que llegan a 60-80 U/L de LH y 20-30 U/L de FSH, que desciende después hasta valores similares a las de la fase folicular tardía. A partir de los 45-50 años existe un incremento fisiológico de las concentraciones, tanto de LH como de FSH, que coincide con una disminución del funcionalismo ovárico. En algunas situaciones patológicas, como en el síndrome del ovario poliquístico, puede haber concentraciones bajas de FSH y normales o incluso elevadas de LH.

Estrógenos urinarios totales. En la fase folicular son de alrededor de 8-30 μg/día, ascienden luego hasta un pico periovulatorio de 30-100 μg/día y en la fase luteínica alcanzan los 20-50 μg/día. En el embarazo presentan un aumento notable, sobre todo a expensas del estriol.

Pregnandiol urinario. Refleja el funcionamiento del cuerpo lúteo y, por consiguiente, si ha habido o no ovulación. En la fase folicular sus concentraciones son de alrededor de 0,5 mg/día, pero a partir de la ovulación se produce un aumento hasta 5 mg/día o más, que se mantiene durante todo el tiempo de vida del cuerpo lúteo para caer, finalmente, poco antes de la menstruación. Durante el embarazo aumenta considerablemente.

Pruebas funcionales

Se utilizan cuando las determinaciones basales no son concluyentes.

Pruebas hipofisarias

Prueba del clomifeno. Estimula la secreción de LHRH y, por consiguiente, la de gonadotropinas. La prueba se realiza por administración de 50 mg/día de clomifeno, durante 5 días y mediante la observación del aumento de las concentraciones plasmáticas de LH y FSH. Se utiliza para valorar la capacidad de respuesta conjunta hipotálamo-hipofisaria.

Prueba de la LHRH. Se realiza mediante la administración intravenosa de 100 μg de LHRH y determinación posterior de LH y FSH plasmáticas. En condiciones normales, su incremento máximo se observa a los 30 min, con mayor respuesta de la LH. La respuesta depende de la impregnación estrogénica, por lo que hay gran variabilidad a lo largo

*J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del ciclo menstrual. A veces no se obtiene respuesta incluso en presencia de hipófisis normal, por lo que se requiere sensibilizar esta con 3-4 inyecciones diarias de 500 µg de LHRH durante 3-5 días y repetir la prueba. Es mejor realizar la sensibilización con la administración pulsátil cada 90 min de 10-20 µg de LHRH por vía subcutánea mediante el uso de una bomba de infusión electrónica. Una respuesta normal en pacientes que presentan concentraciones de gonadotropinas normales o bajas y estrógenos bajos indica la existencia de lesión hipotalámica.

Pruebas ováricas

Prueba de HMG o FSH recombinante humana. Se realiza con inyección de HMG o FSH recombinante y determinación de las concentraciones de estradiol plasmático o estrógenos urinarios en los 5 días siguientes. Si el estradiol aumenta por encima de 50 pg/mL (182,5 pmol/L) con respecto al valor basal o los estrógenos urinarios son 15 µg/día superiores a los precedentes, la prueba se considera positiva. Mediante esta prueba es posible diferenciar las alteraciones ováricas primarias (en las que no habrá respuesta) de las hipotálamo-hipofisarias (fig. 21-1).

Estimulación con HMG/FSH-HCG. Esta prueba diagnóstica y, a la vez, terapéutica en casos de infertilidad, combina el tratamiento secuencial con HMG o FSH recombinante que induce la maduración folicular con la administración de 2500-10 000 UI de HCG cuando el folículo ya se ha desarrollado. Así, se induce la ovulación y la luteinización folicular. La HMG o FSH recombinante se administra durante el tiempo suficiente para alcanzar concentraciones de 600 pg/mL (2190 pmol/L) de estradiol o 70-100 µg/día de estrógenos totales, momento en que se induce la ovulación con HCG. Si esta ocurre, las concentraciones de progesterona llegan a 8-20 µg/L o las de pregnandiol urinario a 3-8 mg/día al menos durante 10 días.

Pruebas endometriales

Prueba de la progesterona. Se administran 10 mg/día de acetato de medroxiprogesterona durante 5 días o 50 mg por vía intramuscular en solución oleosa; si después de 10 días se produce sangrado vaginal, es indicativo de la existencia de un funcionamiento mínimo del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, con una pequeña producción estrogénica. Si no se produce hemorragia por deprivación, y excluida la existencia de una disgenesia de los conductos müllerianos, hay que efectuar una prueba de respuesta combinada a estrógenos y progesterona (v. fig. 21-1).

Prueba de los estrógenos y la progesterona. Se administra un preparado combinado durante 5 o 10 días y se observa si se produce hemorragia por deprivación en los 10 días siguientes a su interrupción. La ausencia de dicha hemorragia es indicativa de la existencia de alteraciones en los genitales internos (v. fig. 21-1).

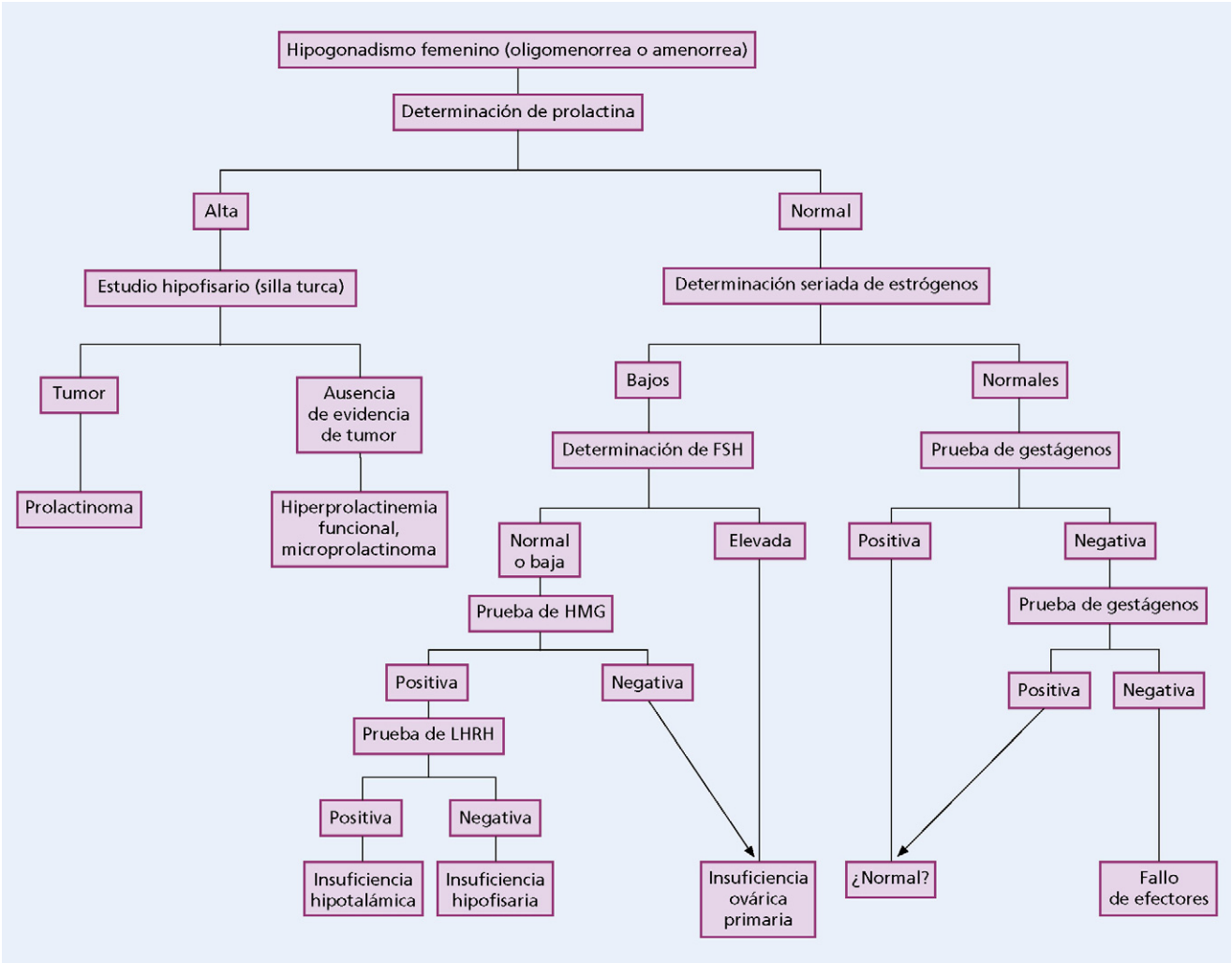


Figura 21-1 Pautas de exploración del hipogonadismo femenino. HMG: gonadotropina menopáusica humana; LHRH: hormona liberadora de la hormona luteinizante.

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

Hipofunción ovárica primaria*

Cromosomopatías

Las disgenesias gonadales y el síndrome de Turner se refieren en el apartado Anomalías de la diferenciación sexual.

Castración

Si es prepuberal, no se desarrollan los caracteres sexuales secundarios femeninos, la maduración del sistema óseo se retrasa, persisten abiertos los cartílagos de crecimiento y la estatura será elevada y de proporciones hipogonadales. Si la castración se produce después de la pubertad, como suele ocurrir, aparecen rápidamente los síntomas de privación hormonal sexual, que incluyen atrofia de útero y mamas, sequedad vaginal con dispareunia y manifestaciones vegetativas y emocionales. Aparece también amenorrea persistente tras una hemorragia inicial por privación hormonal, unos días después de la castración. Como consecuencia de la falta de estrógenos e inhibina, aumentan las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas. La presencia de concentraciones bajas de estrógenos y elevadas de LH y FSH (hipogonadismo hipergonadotropo) es patognomónica de alteración primaria ovárica, con independencia de su origen (v. fig. 21-1).

Síndrome del ovario resistente

Muy a menudo se trata de amenorreas primarias y, más rara vez, secundarias, que cursan con concentraciones bajas de estrógenos y muy elevadas de gonadotropinas, en mujeres con ovarios aparentemente normales, en los que existe una población folicular adecuada. Según se cree, se debe a una disminución de la sensibilidad de los receptores foliculares. La etiología del cuadro es desconocida.

*Menopausia***

Concepto

La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación, tras más de 12 meses consecutivos de amenorrea, ya sea por causa natural o inducida por yatrogenia. La menopausia natural representa la pérdida genéticamente programada de los folículos ováricos y de la producción hormonal ligada a la ovulación (inhibinas, estradiol, estrona y progesterona). Sin embargo, persiste disminuida la secreción de andrógenos (androstenodiona y testosterona) ligada al estímulo de LH. El climaterio se precede de un período de transición, denominado perimenopausia, de duración variable (4-7 años). Se inicia con un acortamiento de la longitud de los ciclos y de la fase folicular y aumento de la concentración sérica de FSH por la disminución de las inhibinas ováricas. En la última etapa de la perimenopausia (12 meses), los ciclos son anovulatorios, las concentraciones séricas de estradiol son inferiores a 20 pg/mL (73 pmol/L) y las de estrona, inferiores a 37 pg/ml, procedentes en ambos casos de la conversión periférica de los andrógenos. Las gonadotropinas aumentan hasta valores superiores a 100 UI/L, más altos en el caso de la FSH, y disminuyen gradualmente con la evolución de la menopausia.

La media de edad de la menopausia se sitúa en 51 años, con un intervalo que oscila entre 45 y 55 años. Entre los factores que pueden contribuir a su aparición más o menos tardía se barajan causas genéticas, el número de hijos y causas ambientales, como tabaquismo, algunos tóxicos y la coexistencia de enfermedades sistémicas. Se denomina menopausia prematura a la que aparece antes de los 40 años y menopausia temprana si lo hace antes de los 45 años.

Cuadro clínico

Durante la perimenopausia son frecuentes las menorragias anovulatorias y la hiperplasia endometrial durante períodos largos de hiperestrogenismo por la anovulación, pero las manifestaciones clínicas de la menopausia van ligadas al déficit estrogénico. La mayoría de las mujeres menopáusicas experimentan sofocos vasomotores que se caracterizan por la aparición súbita de enrojecimiento facial, el cuello y el pecho, con sensación de intenso calor corporal y sudoración profusa. Se deben a una disfunción termorreguladora pero los mecanismos que los desencadenan son todavía muy desconocidos. La incidencia de sofocos oscila desde un 10% en la perimenopausia al 80% durante el primer año de menopausia. Aparecen varias veces al día y pueden prolongarse durante años.

El déficit estrogénico produce una disminución en la síntesis y maduración del colágeno que favorece la atrofia mamaria, la sequedad de la piel y la aparición de arrugas. También se producen acortamiento del canal vaginal, pérdida de la rugosidad de su epitelio y atrofia vaginal con sequedad, que comportan dispareunia. La atrofia del epitelio del tracto urinario inferior puede favorecer la aparición de disuria, incontinencia urinaria, polaquiuria e infecciones del tracto urinario.

Durante la época perimenopáusica y en los primeros años de la menopausia, el descenso en las concentraciones de estradiol acelera la pérdida de masa ósea en hasta un 5% anual, con notables diferencias interindividuales. La deficiencia estrogénica causa osteoporosis, especialmente a partir de los 60-65 años y antes, en pacientes con otros factores de riesgo para la misma, como son menopausia prematura, dieta pobre en calcio, bajo peso, tabaquismo o historia familiar o personal de fracturas. Otras manifestaciones de la menopausia asociadas al hipoestrogenismo son: cambios del perfil lipídico con aumento del colesterol total, disminución del HDL e incremento de las partículas LDL, lo que eleva el riesgo de enfermedad cardiovascular; trastornos del sueño, con insomnio; dolores articulares y cambios de composición corporal con aumento de la masa grasa.

Tratamiento

En general debe recordarse que la menopausia no es una enfermedad, sino una fase fisiológica de la vida de la mujer en la que se desarrollará un tercio de su vida. Por ello es aconsejable promover su «desmedicalización» y huir de una terapéutica obligada, a la vez que se promueven cambios en los hábitos de salud. Las mujeres que presenten síntomas graves o prolongados requerirán una valoración y una estrategia de tratamiento individualizado, que cambiará con la edad y según la sintomatología estrogenopriva. Debe recomendarse la ingesta de calcio (1 g/día) y vitamina D y la realización de ejercicio físico moderado, la supresión del tabaco y la vigilancia del peso para evitar la obesidad. Si existe pérdida ósea se administrarán suplementos orales de calcio o vitamina D (400-800 UI/día), en especial si la ingesta no es la adecuada y en pacientes con concentraciones bajas de calcitriol. En la osteoporosis posmenopáusica, los bisfosfonatos son los fármacos antirreabsortivos de elección. Los moduladores electivos de los receptores estrogénicos (SERM) poseen un efecto beneficioso sobre la resorción ósea, menor que el de los bisfosfonatos, pero disminuyen las partículas LDL y no aumentan la proliferación endometrial.

El tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos y gestágenos tiene esencialmente la indicación de tratar los síntomas del déficit estrogénico, pero no la prevención a largo plazo de la osteoporosis ni de la enfermedad cardiovascular, como demostraron los amplios y prolongados estudios americanos de la década pasada. La terapia estrogénica es eficaz para el tratamiento de los síntomas vasomotores, urogenitales, óseos, articulares y del sueño. Como efectos adversos, dicha terapia se asocia a un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama, y quizá también a una mayor agresividad del mismo, a un aumento del riesgo de episodios tromboembólicos, enfermedad cerebrovascular y de colecistitis. Con todo, la terapia hormonal sustitutiva reduce la mortalidad general en mujeres por debajo de los 60 años cuando se instaura dentro de los primeros 10 de evolución de la menopausia. Por el contrario, iniciar el tratamiento en la menopausia tardía tiene efectos perjudiciales sobre el sistema cardiovascular.

Los estrógenos y progestágenos están disponibles para ser administrados por diversas vías, dosis y pautas. La vía percutánea es la de elección en pacientes que no toleren la terapia oral por molestias gastrointestinales o presenten alteraciones en la función hepática. La administración local suele ser necesaria en sintomatología vulvovaginal. Si el útero

*J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández
**I. Salinas Vert

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

está intacto, la administración de estrógenos debe asociarse siempre a progestágenos para evitar la proliferación endometrial. La administración cíclica produce hemorragia mensual, mientras que, con la administración continua, esta no suele aparecer después del primer año de tratamiento. La dosis debe ser la mínima eficaz para combatir la sintomatología. Antes de iniciar la terapia hormonal sustitutiva, además de anamnesis y exploración completas se debe disponer de una mamografía, mientras que la densitometría se realizará según el riesgo de la paciente. Aunque la duración de la terapia no está establecida, no parece existir un tiempo de exposición a los estrógenos sin riesgo aumentado para el cáncer de mama. Al abandonar el tratamiento, los síntomas vasomotores recurren en la mitad de los casos, a cualquier edad y, según un reciente reanálisis del estudio *Women's Healthy Iniciative* (WHI), los efectos beneficiosos sobre el riesgo de fractura no se mantienen a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Chlebowski R, Anderson G, Gass M, Lane D, Aragaki A, Kuller L et al. Estrogen plus progestine and breast cancer incidence and mortality in post menopausal women. JAMA 2010; 304: 1684-1692.

Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584-602.

Lacroix A, Chlebowski R, Manson J, Aragaki A, Johnson K, Martin L et al. Health outcomes after stopping conjugatesd equine estrogens among menopausal women with prior hysterectomy. JAMA 2011; 305: 1305-1314.

Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med 2009; 360: 606-614.

Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer AF, Boyd N, Braunstein G et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: S1-S66.

Hipofunción ovárica secundaria y terciaria*

Amenorrea hipogonadotrópica

Aunque se pueden considerar por separado las alteraciones de origen hipofisario y las de origen hipotalámico, a efectos prácticos se clasifican en un mismo grupo todas las alteraciones ováricas que cursan con gonadotropinas bajas. En realidad, y salvo en los contadísimos casos de hipofisectomía química o quirúrgica o de tumores hipofisarios, la mayoría de estas alteraciones son de origen hipotalámico por alteración de la síntesis o la secreción de Gn-RH.

Aparte de una serie de síndromes congénitos, poco frecuentes, como el de Prader-Willi (hipogonadismo unido a obesidad, retraso mental e hipotonía) o el de Maestre de San Juan-Kallman (hipogonadismo con anosmia o hiposmia), existe una mayor cantidad de trastornos adquiridos, como los tumores hipotalámicos e hipofisarios (craneofaringioma), las enfermedades granulomatosas (tuberculosis, histiocitosis X y sarcoidosis) o infecciosas. En todos ellos, la sintomatología asociada suele ser más relevante que la alteración gonadal. La mayoría de los casos de alteración hipotálamo-hipofisaria se deben a trastornos funcionales, entre los que destacan por su frecuencia los factores psicológicos y los nutricionales. Así, la pérdida de peso es una causa muy frecuente de amenorrea. Una forma especialmente grave es la anorexia nerviosa, que ocurre especialmente en mujeres jóvenes alrededor de la pubertad. También cabe destacar la amenorrea que aparece en deportistas o bailarinas como consecuencia de un exceso de actividad física, la consiguiente liberación de opiáceos endógenos o estimulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Las enfermedades agudas y crónicas pueden también desencadenar trastornos de la función ovárica, por el estrés asociado.

Las pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo pueden dividirse en varios grupos de acuerdo con la clasificación de la OMS de 1976.

- Grupo I. Fallo del eje hipotálamo-hipofisario. Mujeres amenorreicas con producción muy disminuida de estrógenos (prueba de progesterona negativa con concentraciones normales o bajas de PRL y de FSH y sin lesiones evidenciables en el área hipotálamo-hipofisaria).
- Grupo II. Alteración hipotálamo-hipofisaria. Mujeres con *alteraciones del ciclo variadas* (baja producción endógena de estrógenos y concentraciones de FSH normales o reducidas) y síndrome de ovario poliquístico.
- Grupo III. Mujeres con amenorrea y lesiones evidenciables en el área hipotálamo-hipofisaria y concentraciones normales o bajas de estrógenos endógenos.
- Grupo IV. Pacientes con hiperprolactinemia y lesiones evidenciables en el área hipotálamo-hipofisaria que comprometan la función de los órganos adyacentes.
- Grupo V. Pacientes con hiperprolactinemia sin lesiones evidenciables en el área hipotálamo-hipofisaria.

Hiperprolactinemia

Las amenorreas por hiperprolactinemia representan casi el 20% de las que ocurren después de la pubertad. Por ello, la determinación de PRL plasmática constituye un elemento de discriminación importante entre los orígenes de una alteración de la función ovárica (v. fig. 21-1).

Tratamiento de las alteraciones hipotálamo-hipofisarias

En los casos en que sea posible se procederá al tratamiento etiológico. En el resto de las pacientes con concentraciones disminuidas de gonadotropinas como responsables de la situación de anovulación, y una vez descartados los problemas ováricos, endometriales o periféricos obstructivos, debe instaurarse una terapéutica para restablecer la dinámica de secreción de LH y FSH similar a la que ocurre en el ciclo menstrual normal. La inducción de la ovulación puede efectuarse con fármacos u hormonas que incrementen la secreción de gonadotropinas endógenas o bien mediante la administración de las propias gonadotropinas de origen humano.

Citrato de clomifeno

Es un compuesto que tiene acción antiestrogénica y que incrementa la producción de gonadotropinas, lo que conduce a un mayor reclutamiento folicular y este, a su vez, determina un aumento de los estrógenos. Se administra a dosis de 50 mg/día durante 5-8 días, sólo durante la primera fase del ciclo, como inductor de ovulación. Únicamente es útil en las pacientes con un hipotálamo capaz de producir Gn-RH, una hipófisis capaz de responder a su estímulo y un ovario normal.

Gn-RH

El tratamiento requiere la disponibilidad de una minibomba de perfusión que administre un pulso de 5-20 μg de Gn-RH cada 90 min, por vía subcutánea. Así se consigue un incremento de las concentraciones de LH y FSH, que, a su vez, elevan las de estrógenos, con lo que la hipófisis se hace más sensible al Gn-RH y libera un «pico ovulatorio» de gonadotropinas. En la segunda fase del ciclo conviene administrar HCG para asegurar el funcionamiento del cuerpo lúteo.

Gonadotropinas exógenas (HMG, HCG, FSH y LH recombinante)

La HMG o, mejor, la FSH recombinante se inyecta diariamente por vía subcutánea para estimular el crecimiento folicular; la ovulación se induce con una inyección de HCG urinaria o recombinante. La dosis diaria de HMG o FSH recombinante dependerá del grado de respuesta ovárica en cada ciclo. Esta respuesta se valora por el crecimiento de los folículos (ecografía) y el aumento de la síntesis y secreción de hormonas sexuales (concentraciones en sangre y orina). En algunos casos, se ha postulado la combinación FSH recombinante con LH para conseguir un mejor desarrollo folicular. Una vez inducida la ovulación, la paciente se somete a observación hasta 7 días después de la primera inyección de HCG. Si no ha habido menstruación y se mantiene una temperatura basal elevada como mínimo 15 días, se realizará una determinación de β-HCG endógena para diagnosticar el posible embarazo.

Hiperfunción ovárica

Cualquier causa de hiperfunción ovárica, independientemente de su origen, que ocurra antes de los 9 años determinará una situación de pubertad precoz. Si la hiperfunción se produce después de la pubertad puede ocasionar hiperplasias endometriales con hemorragias

*J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

menstruales abundantes y frecuentes, incremento del tamaño mamario y diversas manifestaciones de hiperestrogenismo. Según su origen, las hiperfunciones pueden clasificarse en primarias o secundarias.

Hiperfunción ovárica primaria

Está causada exclusivamente por tumores derivados de las células granulosas y tecales ováricas con una elevada producción de estrógenos o de andrógenos aromatizables como la androstenodiona, que se transforma en estrona y estradiol en el tejido celular subcutáneo y graso. Según la edad de la paciente, los síntomas serán de hiperestrogenismo o de seudopubertad precoz. Los tumores son, en más del 75% de los casos, unilaterales y palpables. Cursan con concentraciones elevadas de estrógenos, sin variaciones cíclicas menstruales y con gonadotropinas disminuidas. En algunos casos, la producción fundamental es de andrógenos, con aparición de síntomas de virilización e hirsutismo. En estas pacientes, el tumor más frecuente es el arrenoblastoma, que aparece en mujeres jóvenes de forma unilateral, seguido de los tumores de células hiliares en mujeres mayores. El tratamiento es la extirpación quirúrgica del tumor, en todos los casos.

Hiperfunción ovárica secundaria

La *pubertad precoz verdadera* se estudia en el apartado Patología de la pubertad.

El *síndrome del ovario poliquístico* es un síndrome heterogéneo con diferentes etiologías posibles que cursa con hiperandrogenismo, oligomenorrea o amenorrea, infertilidad, incremento de la relación LH/FSH y, en no más del 50% de los casos, agrandamiento ovárico con múltiples quistes foliculares. Puede cursar con obesidad, hiperprolactinemia, con galactorrea o sin ella, y aumento de resistencia a la insulina. Existe una elevación estrogénica no cíclica, debida a la transformación periférica en estrona de la androstenodiona producida en las células tecales en respuesta a las concentraciones continuamente elevadas de LH.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujaque M, Thomsen J, Andersson G et al. Mechanisms of Estrogen action. Physiol Rev 2001; 81: 1535-1565.

Peinado JA, Howles C, Tresguerres JAF. Human Recombinant Follicle Stimulating Hormone (Follitropin-α). En: Dembowsky K, Stadler PW, edits. Novel Therapeutic Proteins. Weinheim: Wiley-VCH, 2001; 87-114.

Tresguerres JAF, Tresguerres AFC, Salamé F. Reproducción II: Eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En: Tresguerres JAF, Aguilar Benítez de Lugo E, Devesa J, Moreno Esteban B, edits. Tratado de endocrinología básica y clínica. Madrid: Síntesis, 2000; 621-654.

Tresguerres JAF. Exploración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. En: Tresguerres JAF, Aguilar Benítez de Lugo E, Devesa J, Moreno Esteban B, edits. Tratado de endocrinología básica y clínica. Madrid: Síntesis, 2000; 715-734.

Tresguerres JAF. Fisiología del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico. En: Tresguerres JAF et al, edits. Fisiología Humana. 4.ª ed. México DF: McGraw Hill-Interamericana, 2011; 1041-1058.

ENFERMEDADES DEL TESTÍCULO*

HIPOGONADISMO MASCULINO

Concepto y etiología

La función del testículo debe considerarse en su doble vertiente endocrina y exocrina en el varón adulto. Su función endocrina principal es la síntesis de testosterona, responsable de múltiples acciones durante la vida fetal, prepuberal y adulta, que condicionan los cambios morfológicos y funcionales propios del sexo masculino. A partir de la pubertad, el testículo inicia la producción de gametos masculinos, los espermatozoides. Ambos procesos se desarrollan en el testículo de forma coordinada en una unidad fisiológica e histológica denominada sistema tubulointersticial, formado básicamente por las células de Leydig y el túbulo seminífero. El hipogonadismo se define en el varón como el fracaso de los testículos para producir testosterona, espermatozoides o ambos. Su prevalencia, causas y manifestaciones varían a lo largo de la vida. En la tabla 21-1 se muestra la clasificación de las principales alteraciones del testículo. En el individuo adulto, el hipogonadismo tiene una prevalencia cercana al 2%, aunque aumenta hasta el 10%-15% en los varones de edad avanzada. El hipogonadismo hipogonadotrópico se presenta en un 0,5% de los varones con esterilidad conyugal (1:5000, en la población general).

Cuadro clínico

Las manifestaciones de déficit androgénico condicionan cuadros clínicos distintos según aparezcan antes de la época puberal o después de la misma (tabla 21-2). El hipogonadismo se presenta habitualmente en dos supuestos clínicos: las manifestaciones de hipoandrogenismo y la esterilidad. Las alteraciones que afectan predominantemente al túbulo seminífero, sin modificar la producción de andrógenos, pueden manifestarse como esterilidad aislada por espermatogénesis deficiente.

El tamaño del pene y la disposición del meato urinario, el desarrollo del escroto, la posición, volumen y consistencia de los testículos indicarán el grado de maduración de los genitales externos. Si los testes están en el conducto inguinal conviene averiguar si pueden descender al escroto. El volumen testicular en el varón adulto es de 15-20 mL (4-5 cm de longitud). La disminución moderada del tamaño y de la consistencia sugieren reducción del epitelio germinal, mientras que volúmenes inferiores a 10 mL indican hipotrofia global. El examen escrotal debe incluir la palpación de los epidídimos, los conductos deferentes y el plexo venoso espermático. Mediante tacto rectal se explora la próstata, que suele ser pequeña y plana en individuos con hipogonadismo.

Diagnóstico

Determinaciones hormonales

El diagnóstico de hipogonadismo se realiza a partir de las manifestaciones clínicas y del perfil de testosterona y gonadotropinas. Los pacientes con fallo testicular primario presentan testosterona baja (normal 3,4-8,6 ng/mL; 12-30 nmol/L) y concentraciones elevadas de LH y FSH.

El hipogonadismo hipogonadotrópico muestra concentraciones séricas bajas de testosterona junto con LH y FSH también bajas, o inapropiadamente normales. La FSH suele ser normal o baja en estos casos, y la aromatización de la testosterona produce elevación del estradiol, un hallazgo que apoya el diagnóstico.

Pruebas funcionales endocrinas

La prueba de estimulación con Gn-RH evalúa la reserva funcional hipofisaria ante la sospecha de hipogonadismo hipogonadotrópico. Cuando existe lesión testicular primaria suelen observarse marcadas hiperrespuestas a la Gn-RH. La estimulación con gonadotropina coriónica (HCG) indica la presencia de células de Leydig funcionales y es útil para distinguir la criptorquidia bilateral de la anorquia bilateral. Se administran 2500 UI de HCG por vía intramuscular o subcutánea durante 4 días consecutivos y se estudian las concentraciones de testosterona basal y en el día 5. La concentración de testosterona debe aumentar al menos 2,6 ng/mL (9 nmol/L) por encima de la inicial.

Alteraciones del desarrollo testicular

Síndrome de Klinefelter

Constituye la causa más frecuente de hipogonadismo congénito. Con una prevalencia del 0,1%-0,2%, su etiología es una disomía del cromosoma X que da lugar a un cariotipo 47,XXY en el 80% de los casos. En el resto se pueden observar mosaicos (46,XY/47,XXY) o aneuploidías de mayor grado. En la mitad de los casos, el cromosoma X supernumerario es de origen paterno, a causa de una falta de disyunción en la primera división meiótica. La anatomía patológica testicular muestra ausencia de epitelio germinal, esclerohialinosis tubular que se instaura rápidamente al inicio de la pubertad e hipertrofia de células de Leydig por la acción estimuladora de la LH.

*L. Bassas Arnau

SECCIÓN II

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 21-1 Clasificación y características clínicas de las alteraciones del testículo

ENTIDAD CLÍNICA	HORMONAS LH	FSH	T	CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO
Hipogonadismo primario				
Cromosomopatías (Klinefelter, otras)	↑	↑	↓	Cariotipo
Déficits enzimáticos esteroidogénesis	↑	↑	↓	Ambigüedad sexual, perfil esteroides sexuales
Agenesia testicular	↑	↑	↓	Prueba de HCG, ecografía, laparoscopia
Criptorquidia	N, ↑	↑	N	Ecografía, laparoscopia
Adquirido (orquitis, castración, tumores)	↑	↑	↓	Antecedentes, exploración física
Lesión aislada túbulo seminífero	N	↑	N	Seminograma
Idiopática				Microdeleciones Yq
Adquirida (irradiación, citostáticos, varicocele, tóxicos)				Antecedentes, Doppler cordón espermático
LH inactiva, resistencia a LH	↑	N	↓	Bioactividad, unión al receptor
Resistencia androgénica				
Tipo I: defectos receptor	↑	↑	↑	Mutaciones receptor andrógenos
Tipo II: deficiencia 5-α-reductasa	N	N	N	Actividad 5-α-reductasa, DHT ↓
Hipogonadismo secundario				
Hipopituitarismo	↓	↓	↓	Estimulación Gn-RH, RMN hipofisaria
Déficit aislado de gonadotropinas				Estimulación Gn-RH, *megatest,* RM bulbo olfatorio, anosmia, gen *KAL-1*
Síndromes genéticos específicos				Cuadro clínico característico
Hiperprolactinemia				Prolactina, RMN hipofisaria, fármacos
Hipogonadismo mixto	N, ↑	N, ↑	↓	
Inicio tardío (senectud)				Síndrome climatérico masculino
Enfermedades crónicas, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, sida				Manifestaciones sistémicas, estudios específicos
Defectos espermáticos específicos	N	N	N	Seminograma
Astenozoospermia				Función ciliar, microscopia electrónica
Globozoospermia				Tinción acrosoma
Anticuerpos antiespermáticos				Pruebas de detección, antecedentes
Obstrucciones de la vía seminal	N	N	N	
Congénitas (agenesia deferentes)				Mutaciones gen *CFTR*
Adquiridas				Antecedentes, ecografía

*Concentraciones en suero: N: normal; ↑: elevado; ↓: disminuido.
DHT: dihidrotestosterona; FSH: hormona foliculoestimulante; Gn-RH: gonadorrelina; HCG: gonadotropina coriónica; LH: hormona luteoestimulante; RMN: resonancia magnética nuclear; T: testosterona.

Tabla 21-2 Manifestaciones clínicas del hipogonadismo en función de la edad de instauración

ÓRGANO/FUNCIÓN	PREPUBERAL	POSPUBERAL
Testículo	Volumen < 5 mL Consistencia variable	Volumen = 15 mL Consistencia blanda
Pene	No desarrollado (<7 cm)	Normal
Escroto	Hipoplásico, no pigmentado	Normal
Próstata	No desarrollada	Normal
Vello genital	Escaso	Normal
Vello corporal	Ausente, falta de entradas temporales	Disminuido, crecimiento lento
Espermatogénesis	Ausente	Bloqueo, hipoespermatogénesis
Libido, erecciones	Disminuidas	Disminuidas
Orgasmo	Anorgasmia	Anorgasmia, disorgasmia
Eyaculación	Aspermia	Aspermia, hipospermia
Piel	Fina, pálida, seca	Pálida, seca
Sistema vascular	–	Sofocos, hipersudoración
Grasa	Distribución femenina	Distribución central
Hematopoyesis	Anemia leve	Anemia leve
Hueso	Proporciones eunucoides, osteoporosis	Proporciones normales Osteoporosis
Voz	Atiplada	Varonil
Músculo	Desarrollo escaso	Hipotrofia
Cerebro	–	Astenia, depresión, distimia, trastornos cognitivos y del sueño

El cuadro clínico incluye hipotrofia testicular bilateral, ginecomastia, esterilidad y signos de hipoandrogenismo moderado. Las manifestaciones son menos evidentes en los casos con mosaicismo. Antes de la pubertad, el único dato llamativo son unos testículos anormalmente pequeños (inferiores a 2 mL). El pene es hipoplásico en la mitad de los pacientes y se observa criptorquidia en una cuarta parte de ellos. El desarrollo puberal tiene lugar a una edad normal, pero las gonadotropinas se elevan rápidamente al tiempo que se produce una depleción masiva del epitelio germinal. La testosterona es moderadamente baja o en valores inferiores de la normalidad. Contrariamente al eunucoidismo típico, la braza no suele ser mayor que la talla, pero hay crecimiento excesivo de las extremidades inferiores. Aparece ginecomastia bilateral, en parte por elevación del estradiol. La SHBG está elevada por efecto del estradiol, con lo que la testosterona biodisponible se reduce adicionalmente. Existe disminución de fuerza muscular y tendencia a la osteoporosis. Otros caracteres sexuales como el vello facial o el desarrollo de la próstata pueden ser variables. A partir de la edad adulta es frecuente la disminución de libido y la disfunción eréctil.

Los individuos con síndrome de Klinefelter suelen ser casi siempre estériles, aunque puede observarse espermatogénesis residual, que permite recuperar algunos espermatozoides en hombres azoospérmicos. Cuando hay mosaicismo puede observarse oligozoospermia. También presentan mayor predisposición a desarrollar carcinoma mamario y tumores extragonadales mediastínicos de origen germinal. Es común observar un déficit moderado del desarrollo intelectual y frecuencia aumentada de trastornos del carácter. Estos pacientes pueden presentar otras enfermedades con incidencia más alta que la esperada, como disfunción tiroidea, diabetes mellitus, colelitiasis, úlcera péptica, ceguera para los colores, hernia inguinal, prolapso de la válvula mitral, varices y episodios tromboembólicos.

El diagnóstico se sospecha por el cuadro clínico y el hallazgo de unos testículos pequeños y de consistencia firme, y se confirma mediante el cariotipo. El seminograma muestra azoospermia con volumen normal. Se cree que más de la mitad de los pacientes no llegan a ser diagnosticados nunca. El tratamiento androgénico sustitutivo es recomendable cuando la testosterona es baja. La ginecomastia puede requerir corrección mediante mamoplastia reductora.

Otras cromosomopatías gonosómicas

La presencia de un fenotipo masculino con una constitución cromosómica 46,XX recibe el nombre de inversión sexual. Estos individuos presentan testes pequeños, azoospermia y ginecomastia, con testosterona baja o en el límite bajo de la normalidad. Sin embargo, no presentan proporciones eunucoides ni talla elevada. En el 80% de los casos, el mecanismo de aparición de esta anomalía es una translocación de la región terminal del cromosoma Yp, que contiene el gen *SRY* (responsable de la determinación testicular) al cromosoma X durante la meiosis. Los casos *SRY* negativos pueden presentar hipospadias y genitales ambiguos.

Otra alteración numérica de los cromosomas sexuales es el síndrome 47,XYY. La fertilidad suele estar conservada, y los gametos maduros tienen una constitución cromosómica normal, aunque en ocasiones hay hipotrofia testicular que afecta a la espermatogénesis. En ciertas revisiones clásicas se ha descrito que el cromosoma Y supernumerario se asocia a un carácter agresivo.

Las disgenesias gonadales suelen manifestarse con fenotipo femenino o ambiguo, aunque pueden mostrar aspecto masculino (v. Anomalías de la diferenciación sexual).

Anorquia

La anorquia bilateral congénita es una alteración poco común (1:20 000) en la que no se detectan testes escrotales ni intraabdominales. El cariotipo es normal y en más de la mitad de los casos no se encuentran anomalías de la diferenciación sexual. Las gonadotropinas son elevadas ya durante la infancia y la testosterona es muy baja. A partir de la pubertad se instaura un cuadro de eunucoidismo en la anorquia bilateral (v. fig. 21-2). La estimulación con HCG no produce aumento en la secreción de testosterona, a diferencia de lo que ocurre en la criptorquidia, y las concentraciones de inhibina B y hormona antimülleriana son muy bajas. La anorquia congénita es debida a destrucción testicular, probablemente por torsión, durante el período fetal que sigue a la diferenciación sexual, por lo que también recibe el nombre de síndrome de los testículos evanescentes. El diagnóstico diferencial con la criptorquidia debe realizarse mediante ultrasonografía, TC o laparoscopia. Los pacientes con anorquia bilateral se pueden beneficiar de sustitución con testosterona a partir de la edad puberal.

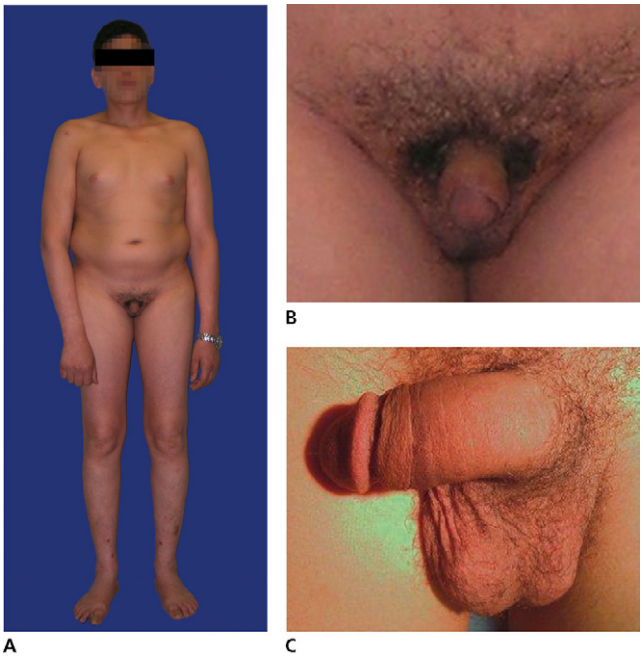


Figura 21-2 Aspecto fenotípico del hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático. **A.** Varón de 37 años que acudió a consulta por esterilidad; se observan proporciones eunucoides, ginecomastia y escaso vello corporal. **B.** Detalle de los genitales, con testes hipotróficos (3 mL). **C.** Aspecto de los genitales del mismo paciente a los 18 meses de tratamiento con gonadotropinas; se ha conseguido desarrollo del pene y los testículos (10 mL), e instauración de la espermatogénesis.

Criptorquidia

La criptorquidia es una anomalía en la que se interrumpe el descenso normal de los testículos a la bolsa escrotal. Se observa en un 5%-7% de los recién nacidos varones (30% en los prematuros), aunque el descenso se completa al año de vida en el 70% a 90% de los casos, de modo que la incidencia a esta edad se acerca al 1%. A partir de este momento, la ubicación anómala se acompaña de lesiones funcionales y ultraestructurales que darán lugar a daño testicular permanente e infertilidad en la vida adulta. Únicamente el 20% de los casos son bilaterales. El diagnóstico se realiza por exploración física. Los testes se encuentran permanentemente en el canal inguinal, o bien encima del orificio inguinal interno, en abdomen o retroperitoneo, y no se pueden palpar.

La gravedad de la lesión tubular es inversamente proporcional al grado de mal descenso, de forma que los testículos intraabdominales mostrarán esclerosis de los túbulos con aplasia germinal, mientras que los testes ubicados en la región inguinal o en la raíz del escroto pueden conservar cierto grado de espermatogénesis. Las criptorquidias bilaterales tienen peor pronóstico que las unilaterales. Los mecanismos que generan la criptorquidia incluyen factores hormonales, mecánicos, neurológicos, genéticos y posiblemente medioambientales. El origen de las lesiones testiculares asociadas a criptorquidia es controvertido. La hipótesis más aceptada defiende que el aumento relativo de temperatura que sufren los testículos criptorquídicos es suficiente para explicar la degeneración. Sin embargo, el hallazgo frecuente de lesiones en testes escrotales de individuos con criptorquidia unilateral apoya la posibilidad de un defecto primario que

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

condicionaría un desarrollo globalmente deficiente de las gónadas. La asociación epidemiológica de criptorquidia, hipospadias, cáncer testicular e infertilidad, observada en algunos países, ha dado pie a la hipótesis de un síndrome de disgenesia testicular, que hasta ahora no ha podido ser probado convincentemente.

El tratamiento de la criptorquidia debe ser precoz, a partir del segundo año de vida. Puede iniciarse con la administración de gonadotropinas (500 a 1000 UI por semana) durante un período de 6 a 8 semanas. Si este régimen terapéutico no es efectivo, es necesaria la orquidopexia quirúrgica, a ser posible antes de los 5 años. Los testes criptorquídicos, incluso después de la reubicación escrotal, tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar carcinomas *in situ* o tumores germinales que los testes normales. Si la orquidopexia no es posible, debe considerarse la orquiectomía en los casos unilaterales con fines preventivos.

Lesiones testiculares adquiridas

Orquitis

Las inflamaciones del testículo pueden producir atrofia tubular en individuos jóvenes después de la pubertad. La afección testicular por el virus de la parotiditis —orquitis urliana— puede presentarse en el 25% de los casos de paperas pospuberales. En dos tercios de los pacientes es unilateral. La inflamación y el edema de la glándula pueden conducir a la esclerosis y destrucción. El grado de atrofia no siempre es proporcional a la gravedad de la orquitis y se establece 1-6 meses después de la resolución del cuadro agudo. En la exploración, uno o ambos testículos pueden aparecer hipotróficos y blandos. Se hallarán concentraciones elevadas de FSH. Las infecciones del tracto genital pueden extenderse por vía canalicular y producir orquiepididimitis. La gonorrea, tuberculosis, lepra, brucelosis, sífilis y también algunas parasitosis pueden provocar orquitis y fallo testicular.

Alteraciones del pedículo vascular

Los traumatismos escrotales y las torsiones del pedículo vascular son causa de hipogonadismo adquirido. Para prevenir recidivas y afección contralateral debe realizarse fijación testicular.

El varicocele es una de las entidades que más frecuentemente se invocan como causa específica de subfertilidad masculina. La aparición de varices en el plexo espermático interno durante la pubertad se acompaña de hipotrofia testicular ipsilateral y elevación de la LH. La mayoría de los varicoceles clínicamente relevantes se presentan en el lado izquierdo. Además de la exploración física (en bipedestación y con maniobra de Valsalva), la ultrasonografía Doppler bidireccional del plexo espermático interno es la exploración con una mejor relación coste-beneficio para detectar varicocele. El tratamiento quirúrgico puede prevenir la progresión de hipotrofia y, probablemente, mejorar la función del testículo afectado. Sin embargo, la ligadura espermática ha sido criticada por sus limitados beneficios sobre la fertilidad masculina.

Lesiones por agentes tóxicos

Las lesiones testiculares por quimioterapia o radioterapia son causa cada vez más frecuente de esterilidad o hipogonadismo. El linfoma de Hodgkin, los tumores testiculares y las leucemias son las enfermedades que con mayor frecuencia afectan a varones jóvenes. La recuperación a largo plazo de la función testicular es desigual según la enfermedad de base y el tipo de tratamiento realizado. Los hombres con tumor testicular sometidos a pautas citostáticas con cisplatino tienen un pronóstico relativamente bueno, con recuperación de la fertilidad a los pocos años, a pesar de haber sufrido orquiectomía unilateral. Los agentes alquilantes producen aplasia germinal en la mayoría de los casos. El efecto tóxico de la ciclofosfamida, clorambucilo y otros alquilantes depende de la dosis total y de la duración del tratamiento. Las radiaciones ionizantes destruyen las células germinales, efecto que es dependiente de la dosis y parcialmente reversible. Dosis de 0,1-1,1 Gy producen oligozoospermia, mientras que a partir de 1,2 Gy hay azoospermia permanente. Las células de Leydig sufren daño con exposiciones superiores 20 Gy.

El ketoconazol inhibe la síntesis de testosterona y la esteroidogénesis suprarrenal. La espironolactona bloquea la esteroidogénesis, la ciproterona bloquea el receptor citoplasmático de los andrógenos, y ambos producen hipogonadismo. La flutamida inhibe la fijación nuclear de los andrógenos y los inhibidores de la 5-α-reductasa bloquean la formación de DHT y sus acciones. Las fenotiazinas y la metoclopramida aumentan la secreción de PRL e interfieren en la liberación de FSH y LH. La administración de esteroides anabolizantes puede provocar azoospermia transitoria.

El alcohol produce toxicidad testicular directa tanto sobre la producción de testosterona como sobre la función tubular. Las drogas opiáceas producen una marcada depresión en la pulsatilidad de la LH y la esteroidogénesis debido a su acción central sobre los mecanismos neuroendocrinos. Otros agentes ambientales, como insecticidas y compuestos organoclorados, tienen efectos tóxicos para la espermatogénesis, al igual que ciertos metales como el cadmio y el boro. El plomo puede afectar crónicamente la función de las células de Leydig.

Enfermedades sistémicas

La mayoría de las enfermedades sistémicas graves, así como los episodios de estrés físico agudo, producen un estado de hipogonadismo hipogonadotrópico de origen hipotalámico. Los cuadros de quemaduras graves, infarto de miocardio, traumatismos y cirugía mayor ocasionan alteración transitoria de la función gonadal.

La duración e intensidad de esta situación de hipogonadismo están en relación con el curso del proceso de base. La insuficiencia renal crónica, incluso durante el tratamiento con hemodiálisis, produce hipogonadismo por toxicidad directa testicular y por desequilibrio de la regulación neuroendocrina en la secreción de Gn-RH. La restitución de la función renal mediante trasplante renal normaliza la función testicular.

Los pacientes con cirrosis hepática presentan disminución de las concentraciones de testosterona total y libre. La pulsatilidad de la LH suele estar disminuida y sus concentraciones son proporcionalmente bajas en relación con el déficit androgénico. La esterilidad y la atrofia gonadal no son raras en estos enfermos.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida se acompaña de hipogonadismo de origen variable, aunque predomina el hipogonadismo secundario. La intensidad de las manifestaciones, que incluyen disminución de libido, disfunción sexual y subfertilidad, es proporcional al estadio clínico y al grado de afección del estado general.

Entre las enfermedades endocrinas, el hipertiroidismo aumenta las concentraciones de SHBG y disminuye la testosterona libre. Los estados de tirotoxicosis pueden deprimir la espermatogénesis. El hipercortisolismo puede inhibir la función testicular a distintos niveles del eje gonadal de forma reversible.

El hipogonadismo autoinmunitario aparece asociado a otros trastornos endocrinos, en el contexto de los síndromes poliendocrinos de naturaleza autoinmunitaria. Asimismo, se asocia a otras afecciones autoinmunitarias no endocrinas, hipopituitarismo y enfermedad de Graves-Basedow. El examen histológico del testículo revela la infiltración linfocítica y suelen encontrarse anticuerpos circulantes contra la membrana basal del testículo.

Déficit androgénico parcial tardío (climaterio masculino)

A partir de la quinta década de vida se observa una tendencia al descenso de la concentración de testosterona total de 1,5% por año. La tendencia es más acusada cuando se miden concentraciones de testosterona libre (2%-3% por año), debido a que al mismo tiempo aumenta la SHBG. Se observa una disminución de la capacidad esteroidogénica de las células de Leydig, junto con una alteración de la regulación neuroendocrina de la LH. A causa de este déficit androgénico parcial mixto, una proporción creciente de hombres presentan al envejecer el denominado hipogonadismo de inicio tardío, caracterizado por testosterona baja y síntomas típicos (v. Anomalías de la diferenciación sexual). Diversas enfermedades crónicas —la diabetes, el síndrome metabólico o las hepatopatías— pueden contribuir al origen del cuadro o a agravarlo. El diagnóstico requiere la presencia de síntomas compatibles y de concentraciones

repetidamente bajas de testosterona. Ello entraña cierta dificultad, ya que algunos síntomas son poco específicos, y no está claramente definido qué umbral de testosterona debe considerarse patológico. Se admite que una testosterona total por debajo de 8 nmol/L (2,3 ng/mL) requiere tratamiento. Si los valores son dudosos se recomienda considerar 180 pmol/L (52 pg/mL) de testosterona libre como valor de corte.

Déficit de gonadotropinas

Los síndromes y entidades que cursan con secreción deficiente de gonadotropinas dan lugar a hipogonadismos hipogonadotrópicos. Entre ellos destaca el *síndrome de Kallmann*, un trastorno hereditario causado por una ausencia parcial o completa de secreción de Gn-RH que se asocia a anosmia o hipoosmia. El cuadro clínico corresponde a un eunucoidismo de expresión variable, y se puede acompañar de alteraciones neurológicas y malformaciones del paladar y los riñones. Los testículos mantienen un aspecto prepuberal y pueden ser criptorquídicos. Algunos casos de transmisión ligada al sexo presentan mutaciones del gen *KAL-1* en el cromosoma X, pero se han descrito mutaciones en otros genes autosómicos. Cuando no se observa anosmia ni hipotrofia del córtex del rinencéfalo, el cuadro se denomina hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático. Ciertas variantes del cuadro presentan producción de FSH relativamente conservada, por lo que se puede desarrollar la espermatogénesis. Estos pacientes han sido denominados eunucos fértiles. El déficit aislado de FSH, muy raro, se considera otra variante de hipogonadismo hipogonadotrópico.

El hipogonadismo hipogonadotrópico de inicio pospuberal obliga a practicar estudios radiológicos de la región hipotálamo-hipofisaria en busca de adenomas y a descartar enfermedades granulomatosas o hemocromatosis. Un 10% de los casos se puede manifestar después de la pubertad en ausencia de patología subyacente.

La hiperprolactinemia se manifiesta en el varón como un hipogonadismo hipogonadotrópico por una abolición de la pulsatilidad de la Gn-RH. Habitualmente predomina la disminución de la libido y la disfunción sexual. La espermatogénesis se deteriora de forma más irregular y tardía, y ocasionalmente puede observarse ginecomastia y galactorrea.

Diversos síndromes en los que predominan las alteraciones neurosensoriales y otras manifestaciones endocrinas se presentan habitualmente con hipogonadismo. El más frecuente de estos, con una incidencia de 1:10 000, es el *síndrome de Prader-Labhart-Willi*. Se caracteriza por obesidad, retraso mental y puberal e hipopigmentación. Los genitales son hipoplásicos, con micropene y mal descenso testicular. El diagnóstico se basa en los estigmas clínicos. El análisis genético detecta un trastorno de la metilación en la región q11-13 del cromosoma 15. Menos frecuentes, los *síndromes de Lawrence-Moon* y *Bardet-Biedl* muestran obesidad desde la infancia, retraso mental y retinitis pigmentosa. El hipogonadismo aparece aproximadamente en la mitad de los casos, pero la mayoría de los individuos tiene una secreción normal de FSH y LH, con niveles de testosterona moderadamente disminuidos.

Tratamiento androgénico sustitutivo

Preparaciones de testosterona

La tabla 21-3 muestra las principales formulaciones de testosterona utilizadas para tratamiento. Han dejado de usarse los derivados sintéticos de la molécula, y únicamente se recurre a la esterificación del grupo hidroxilo 17α para retrasar su acción y facilitar la administración parenteral en un vehículo oleoso. Dado que el grupo éster se elimina cuando la testosterona pasa a la circulación, la determinación de la concentración de testosterona sérica puede utilizarse para controlar la eficacia del tratamiento. En los últimos años se han desarrollado ésteres de acción más prolongada y preparaciones que permiten utilizar la vía oral, cutánea y bucal para reducir los inconvenientes de los productos clásicos, como el enantato y el cipionato de testosterona.

Recomendaciones y pautas

En los hipogonadismos, el inicio del tratamiento debe supeditarse a las manifestaciones clínicas y no únicamente al diagnóstico analítico. Algunos hombres con fallo testicular primario y testosterona moderadamente baja conservan actividad sexual cercana a la normalidad o desarrollan estilos de vida adaptados a su situación. La inducción de la pubertad debe retrasarse hasta haber descartado un retraso puberal fisiológico. En hombres adultos con pareja, esta ha de ser también convenientemente informada. Los sujetos de edad avanzada pueden responder escasamente a la terapia sustitutiva a pesar de presentar un cuadro hormonal de hipogonadismo claro. En estos casos no está justificado mantener el tratamiento si los beneficios no superan los posibles riesgos.

Para iniciar el desarrollo de los caracteres sexuales en individuos jóvenes, o para tratar a pacientes no expuestos a testosterona previamente, es preferible empezar con dosis bajas, 50 o 100 mg de enantato o cipionato de testosterona cada mes o cada 2 semanas. Mediante un incremento progresivo del régimen terapéutico se puede imitar el

Tabla 21-3 Características de las principales formulaciones de testosterona

PREPARACIÓN DE TESTOSTERONA	DOSIFICACIÓN, VÍA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Enantato o cipionato	200 mg/15 días, intramuscular	Eficacia clínica Económico Flexibilidad dosis	Oscilaciones marcadas de T, tendencia a poliglobulia
Undecanoato parenteral	1000 mg/12 semanas, intramuscular	Valor estable de T Dosis trimestrales	Viales de 4 mL Eliminación lenta de T al retirar tratamiento
Undecanoato oral	40-80 mg/12 h, oral	Comodidad vía oral	Elevación DHT Valores de T variables
Parche con reservorio	5-10 mg/día, cutánea	Imita ritmo circadiano No produce concentraciones suprafisiológicas	Irritación cutánea Despegamiento
Parche matricial	30 mg/48 h, cutánea	No produce concentraciones suprafisiológicas	Superficie ocupada Despegamiento
Gel	50-100 mg/día, cutánea	Imita ritmo circadiano Aplicación fácil	Transferencia a la pareja por contacto Elevación DHT
Tableta bucal bioadhesiva	30 mg/12 h, adhesión gingival	Concentraciones de T en los límites normales	Gingivitis Alteración de los sabores

DHT: dihidrotestosterona; T: testosterona.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

curso cronológico de la pubertad normal. Las dosis plenas o de mantenimiento (100 mg cada semana o 200 mg cada 2 semanas) consiguen concentraciones máximas de testosterona a las 24-48 h de la administración por encima del rango fisiológico. El undecanoato intramuscular parece mantener niveles mucho más estables. Los derivados de aplicación tópica pueden ofrecer una alternativa en casos en que no se toleran bien las variaciones del efecto terapéutico, y en los varones añosos, ya que los niveles de testosterona descienden rápidamente si debe interrumpirse el tratamiento por aparición de efectos adversos. Los efectos sobre la libido, la función sexual y los caracteres sexuales secundarios constituyen a la vez objetivos terapéuticos e indicadores cualitativos del grado de sustitución. En pacientes sin desarrollo puberal previo, la evolución de los genitales y el crecimiento y la maduración ósea resultan de gran ayuda para objetivar el efecto clínico y para realizar ajustes en el esquema terapéutico. Otros objetivos del tratamiento son el incremento de la masa muscular, el mantenimiento de la mineralización ósea y la eritropoyesis, y la recuperación de la sensación de energía y bienestar psicológico. Estos efectos pueden conseguirse con dosis relativamente bajas de testosterona, lo que justifica el uso de pautas de sustitución parcial en ciertas situaciones, como en el hipogonadismo de la vejez o el asociado a enfermedades crónicas.

Seguimiento y control de riesgos

El control de las dosis de testosterona puede realizarse mediante la determinación de sus concentraciones séricas. Idealmente, deberían obtenerse valores cercanos a la media del intervalo de referencia después de 1 semana de recibir enantato o cipionato, después de 8-12 h de aplicar parches cutáneos o a las 2-3 h de extender el gel. En el undecanoato intramuscular hay que esperar a la segunda o tercera dosis para llegar a niveles de equilibrio. Las concentraciones de LH y FSH son poco útiles para verificar la sustitución androgénica en hipogonadismos primarios, puesto que tienden a mantenerse por encima de la normalidad.

Los efectos colaterales más frecuentes del tratamiento con testosterona incluyen aparición de acné, ginecomastia y/o mastodinia y aumento del tamaño de la próstata durante los primeros meses de tratamiento. Por este motivo hay que valorar la conveniencia del tratamiento en individuos con hiperplasia prostática sintomática, y en todo caso comprobar la evolución de sus síntomas. También puede haber aumento de peso, retención salina y poliglobulia, por lo que la insuficiencia cardíaca puede ser una contraindicación. No debe prescribirse testosterona si hay cáncer de próstata o de mama. En sujetos que presentan apnea del sueño, la testosterona puede empeorar el cuadro.

Antes de empezar el tratamiento, cada 3-6 meses durante el primer año, y anualmente después, deben realizarse: a) hematocrito; b) tacto rectal; c) antígeno específico prostático (PSA), especialmente en varones mayores de 50 años; si el PSA aumenta más de 1,4 ng/mL en 1 año, o se eleva por encima de 4 ng/mL, se debe interrumpir el tratamiento y realizar un estudio urológico.

ESTERILIDAD Y SUBFERTILIDAD MASCULINA

Concepto

Se considera esterilidad la incapacidad de una pareja sexualmente activa que no usa métodos de contracepción para conseguir gestación en 1 año. Se estima que al menos en el 50% de los casos de esterilidad existen anomalías atribuibles al varón. El término «subfertilidad» resulta en realidad más apropiado para referirse a la mayoría de casos, donde hallamos una reducción de la capacidad fecundante más que una esterilidad absoluta.

Etiología

La subfertilidad masculina puede ser debida a disfunciones sexuales o eyaculatorias, alteraciones genitourinarias congénitas o adquiridas, infecciones, varicocele, defectos genéticos, hipogonadismo o factores autoinmunitarios (v. tabla 21-1). En el 60%-75% de los casos se observan defectos en la producción o en la calidad de los espermatozoides sin ninguna causa identificable y sin que el examen físico ni los estudios hormonales muestren alteraciones. Algunos pacientes con análisis seminales normales tienen espermatozoides con capacidad insuficiente para fecundar.

Fallo espermatogénico aislado

La aplasia de células germinales, también denominada síndrome de sólo células de Sertoli, se manifiesta con azoospermia. El volumen testicular puede ser normal o estar ligeramente reducido y la consistencia está disminuida. Las concentraciones de FSH suelen ser elevadas, lo que refleja una alteración funcional de las células de Sertoli, que a su vez es consecuencia de la pérdida de células germinales. Sin embargo, las concentraciones de FSH pueden ser normales en algunos individuos. La determinación de inhibina B dimérica puede aportar información complementaria en la evaluación funcional de la célula de Sertoli. En algunos casos de lesión tubular pura pueden detectarse incrementos leves de la LH. La histología testicular muestra ausencia de epitelio germinal, con túbulos seminíferos de diámetro algo reducido en los que hay sólo células de Sertoli, a menudo inmaduras. En un tercio de los casos se observa espermatogénesis residual en algunos túbulos. La aplasia de células germinales se debe a diversas causas, algunas adquiridas durante la vida fetal o la infancia, como la criptorquidia, la exposición a estrógenos durante el desarrollo embrionario u otros agentes externos, como irradiación, fármacos citostáticos o infecciones víricas.

Los bloqueos de la espermatogénesis son interrupciones de la maduración germinal en alguna de sus fases. Los bloqueos totales producen azoospermia, aunque muchos pacientes con oligozoospermia presentan bloqueos madurativos incompletos. La mayoría de los bloqueos ocurren en el espermatocito primario y pueden tener etiología idiopática o adquirida, debida a tóxicos gonadales, insuficiencia hepática o renal. Es probable que los casos idiopáticos tengan un origen genético. El hipogonadismo hipogonadotrópico da lugar a un bloqueo en espermatogonia. Excepto para esta última entidad, no existe tratamiento específico para los defectos de los túbulos seminíferos, aunque las modernas técnicas de reproducción asistida han logrado modificar el pronóstico de los pacientes que conservan algún grado de producción espermática.

Las deleciones del brazo largo del cromosoma Y (Yq) observadas en algunos pacientes azoospérmicos propiciaron la hipótesis de que existían genes responsables de la azoospermia *(AZF)* en la región eucromática de Yq. Esta hipótesis se confirmó con la identificación de las regiones AZFa, AZFb y AZFc que contienen genes reguladores de la espermatogénesis. Entre el 5 y el 10% de los hombres con oligozoospermia grave o azoospermia no obstructiva presentan deleciones submicroscópicas de Yq. La mayor parte de ellas afectan a la región AZFc, donde se encuentra el gen *DAZ*. El estudio de las microdeleciones Yq tiene utilidad pronóstica, puesto que los hombres con ausencia de AZFc pueden conservar cierta espermatogénesis residual, mientras que en las microdeleciones completas de AZFa y AZFb no hallaremos espermatozoides con toda seguridad.

Obstrucción de la vía seminal

La obstrucción de la vía seminal se observa en el 15%-20% de los pacientes con azoospermia. Las obstrucciones del epidídimo constituyen la causa más frecuente y pueden ser congénitas o adquiridas, habitualmente como consecuencia de infecciones. Las lesiones posquirúrgicas (herniorrafia, cirugía escrotal) suelen ser la causa común de obstrucción deferencial.

En el 1,5% de varones con esterilidad se detecta agenesia de los conductos deferentes. No se distinguen los deferentes en la exploración escrotal, y además el cuerpo y la cola de los epidídimos son hipoplásicos, mientras que la cabeza se encuentra dilatada. Estas alteraciones se acompañan de aplasia o displasia de las vesículas seminales, por lo que el volumen seminal y la fructosa en semen son bajos y el pH es ácido. En la actualidad se considera una forma limitada de la fibrosis quística, y el 85% de los pacientes presenta al menos una mutación del gen *CFTR*. La mitad de los pacientes presentan historia respiratoria positiva, y se han demostrado anomalías moderadas de la función respiratoria. El parénquima testicular es normal. Un patrón seminal parecido se encuentra en la obstrucción de los conductos eyaculadores, por anomalías congénitas, cirugía endoscópica o infecciones.

Oligozoospermia y anomalías espermáticas

Aunque puede considerarse un fallo espermatogénico parcial, es el fenotipo más frecuente en la subfertilidad masculina y —si no hay factores causales conocidos, como infecciones o varicocele— se clasifica como idiopático. La histología testicular muestra hipoespermatogénesis o atrofia mixta (coexistencia de lesiones diversas). La mayoría de los varones infértiles con disminución de la concentración espermática (oligozoospermia) muestra también anomalías en la movilidad (astenozoospermia) y la morfología (teratozoospermia) de sus gametos. Una minoría de pacientes presenta defectos específicos que afectan a la totalidad de los espermatozoides. La discinesia ciliar primaria es una alteración congénita en la que los microtúbulos carecen de dineína. Como resultado de esta alteración, los espermatozoides son totalmente inmóviles. Debido a que los cilios del sistema respiratorio presentan la misma alteración, los sujetos afectados sufren infecciones bronquiales y sinusitis crónicas. La combinación de bronquiectasias, *situs inversus* y cilios inmóviles se conoce como síndrome de Kartagener, que se diagnostica por microscopia electrónica de los flagelos.

La globozoospermia se debe a una alteración del aparato de Golgi, que no se diferencia en acrosoma durante la espermiogénesis. Los espermatozoides tienen cabezas redondas y son incapaces de fusionarse con el ovocito. Los pacientes con alteraciones cromosómicas estructurales (translocaciones, inversiones) suelen presentar oligozoospermia. Ciertas enfermedades con manifestaciones predominantemente neurológicas pueden acompañarse de alteraciones testiculares asociadas. Entre ellas cabe destacar la *distrofia miotónica* y la *enfermedad de Kennedy*. Esta es una atrofia muscular espinobulbar que se acompaña de hipogonadismo parcial de inicio adulto. Se observa una alteración en una región polimórfica del exón 1 del receptor de andrógenos, consistente en una excesiva expansión del tracto repetitivo de tripletes CAG (más de 40) responsable de una deficiente activación del receptor de andrógenos.

El efecto de la edad sobre la espermatogénesis es muy variable. En varones maduros aparecen alteraciones focales de los túbulos seminíferos, que se alternan con áreas en que la espermatogénesis está relativamente conservada. Este patrón irregular parece relacionarse con alteraciones de la microcirculación local testicular de origen arterioesclerótico. Los síndromes febriles de cierta entidad se traducen también en una depresión de la espermatogénesis.

Infecciones

Las infecciones de la vía seminal pueden producir infertilidad por obstrucciones en el epidídimo. Además, los leucocitos producen actividad oxidativa que deteriora la función espermática. Las lesiones producidas por la gonorrea y la tuberculosis genital eran frecuentes hace unas décadas, pero actualmente los agentes más comunes son *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma* spp. y *Ureaplasma urealyticum*. Clínicamente se manifiestan como uretritis, prostatitis, vesiculitis o epididimitis, pero a menudo cursan de forma silente. El diagnóstico de infección de la vía seminal requiere la presencia de leucocitospermia (más de 1 millón de leucocitos por mL) y un estudio bacteriológico confirmativo a partir de muestras de orina y semen.

Anticuerpos antiespermáticos

La disrupción de la barrera hematotesticular producida por inflamaciones, traumatismos o cirugía desencadena una activación del sistema inmunocompetente, puesto que los antígenos espermáticos son reconocidos como extraños al organismo. Esta reacción de autoinmunidad adquirida no debe confundirse con los cuadros de hipogonadismo autoinmunitario que se observan en un bajo porcentaje de síndromes pluriglandulares.

Diagnóstico

Seminograma

Aunque los resultados del análisis de semen no permiten determinar con certeza si un individuo es fértil o no, pueden aportar información sobre problemas en los órganos genitales del varón y ayudar a definir la gravedad del factor masculino. El análisis básico del semen en fresco evalúa sus cualidades físicas (volumen, pH, aspecto, color, licuefacción, viscosidad), la concentración espermática y la movilidad y vitalidad de los gametos. También se valoran la aglutinación/agregación, otros tipos celulares y la determinación de anticuerpos antiespermáticos. La morfología espermática se examina en extensiones fijadas y teñidas.

Los límites de referencia actuales del seminograma se basan en valores obtenidos de una amplia población de hombres fértiles. El volumen ha de ser igual o superior a 1,5 mL, el pH igual o superior a 7,2, la concentración de espermatozoides igual o superior a 15 millones/mL, la movilidad progresiva igual o superior a 32% y la morfología normal (con criterios estrictos) igual o superior a 4% de los espermatozoides. Si no se encuentran espermatozoides en el examen en fresco es necesario centrifugar la muestra y examinar el sedimento, o bien analizar un volumen mayor de semen, antes de concluir que se trata de una azoospermia. El volumen seminal puede estar moderadamente reducido (hipospermia) si las concentraciones de testosterona son bajas, pero el pH no suele estar alterado. Este dato sirve de ayuda en el diagnóstico diferencial con la obstrucción distal de la vía seminal, donde el pH es ácido. Además, en el plasma seminal se pueden medir las concentraciones de marcadores bioquímicos de función de las glándulas sexuales accesorias. El cinc y la fosfatasa ácida son los principales marcadores prostáticos, y la fructosa refleja la función de las vesículas seminales. Estos marcadores no están alterados en el hipogonadismo. La α-glucosidasa neutra, producida en los epidídimos bajo la regulación de la testosterona, puede estar baja en hipogonadismos y en lesiones obstructivas del epidídimo.

Biopsia testicular

Está indicada en pacientes sin factores claros evidentes (FSH y volumen testicular normal) para establecer el diagnóstico diferencial entre azoospermia obstructiva y no obstructiva. Los patrones histológicos más comunes son: esclerohialinosis completa, donde no se observan células en los túbulos seminíferos; aplasia germinal o síndrome de sólo células de Sertoli (bloqueos espermatogénicos en espermatogonia, espermatocito primario o espermátide redonda), y hipoespermatogénesis, con disminución proporcional y lesiones combinadas de diversos patrones, que reciben el nombre de atrofias mixtas.

Además de la finalidad diagnóstica, la biopsia testicular es una medida terapéutica en la mayoría de pacientes azoospérmicos, tanto obstructivos como no obstructivos. Los gametos extraídos de la pulpa testicular pueden usarse para reproducción asistida con buenos resultados clínicos. Un 50%-60% de los varones con azoospermia no obstructiva pueden tener algunos túbulos seminíferos con espermatozoides.

Otras exploraciones

La ecografía testicular está indicada cuando se sospechen lesiones inflamatorias, quísticas o tumorales de los testículos, epidídimos y cordones espermáticos. Cuando la concentración espermática es inferior a 5 millones/mL es aconsejable analizar el cariotipo en linfocitos de sangre periférica. Aunque las aneuploidías de los cromosomas sexuales son las más frecuentes, las translocaciones y otras alteraciones estructurales autosómicas se asocian a espermatogénesis deficiente. El estudio de los cromosomas meióticos en espermatocitos primarios (procedentes de biopsia testicular) puede indicar si hay anomalías de apareamiento y riesgo de aneuploidías en los espermatozoides y, por tanto, en la descendencia. En la azoospermia idiopática se recomienda el análisis de microdeleciones de la región AZF, en el cromosoma Yq11. La agenesia de los conductos deferentes requiere un estudio amplio del gen *CFTR,* que incluye mutaciones específicas para este fenotipo.

Tratamiento

Gonadotropinas

El tratamiento gonadoestimulante en varones afectados por hipogonadismo hipogonadotrópico es una de las escasas terapéuticas médicas que han demostrado eficacia frente a la esterilidad masculina. Está indicado para el desarrollo gonadal y la inducción de la pubertad en el hipogonadismo hipogonadotrópico prepuberal. En el hipogonadismo secundario de aparición adulta consigue reinstaurar la producción

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

espermática. La administración de Gn-RH por medio de infusión pulsátil subcutánea es aplicable en los casos en que el fallo se encuentra en el hipotálamo. Por medio de una bomba portátil se administran pulsos cada 2 h aproximadamente, con una dosis inicial de 25 ng/kg de peso. Las concentraciones de gonadotropinas y testosterona sirven para comprobar la respuesta hormonal. Las dosis se incrementan progresivamente hasta obtener concentraciones eugonadales. Algunos individuos requieren hasta 500 ng/kg de peso en cada bolo. Alternativamente, y de forma obligada si la lesión se encuentra en la hipófisis se pueden administrar directamente gonadotropinas purificadas por vía subcutánea. El éxito del tratamiento depende de varios factores, entre ellos el tamaño testicular previo, la ausencia de antecedentes de criptorquidia, concentraciones elevadas de inhibina en suero y el inicio temprano del tratamiento.

Cuando el hipogonadismo se produce después de la pubertad, la administración de HCG (2500 UI cada 3 días) suele ser suficiente para restablecer la esteroidogénesis y la espermatogénesis. La FSH debe añadirse a la HCG preferentemente en hipogonadismos prepuberales o cuando el volumen testicular inicial es menor de 4-6 mL. La inducción de la pubertad se inicia con la administración de dosis bajas de HCG durante varios meses (1000 UI cada 3 días), y a continuación se añade FSH (75-150 UI cada 2-3 días). El control puede realizarse por la evolución clínica y la determinación de testosterona. La aparición de espermatozoides en el eyaculado suele ocurrir cuando el volumen testicular llega a 8 mL. La concentración espermática en semen refleja muy bien la eficacia del tratamiento. Dosis excesivas de gonadotropinas suelen producir desensibilización y caídas de los recuentos espermáticos. Aunque muchas veces no se alcanzan valores normales, el potencial fecundante de estos pacientes es bueno. El tratamiento sustitutivo con testosterona no es suficiente para promover el crecimiento testicular ni la espermatogénesis.

Otros tratamientos de la esterilidad masculina

Cuando la infertilidad masculina es debida (o se asocia) a factores de riesgo conocidos, debe procederse a su tratamiento. Así, las infecciones del tracto genital y las vías urinarias se controlan mediante antibióticos y el varicocele se elimina mediante ligadura quirúrgica de las venas espermáticas.

Conviene recordar que la mitad de los varones subfértiles presentan defectos espermáticos de tipo idiopático, para los que no se dispone de tratamiento eficaz. En estos individuos se han utilizado tratamientos empíricos, como HMG o FSH, asociada o no a HCG, con el fin de estimular la espermatogénesis y la calidad de los gametos, con resultados no concluyentes. El tratamiento con antiestrógenos orales (clomifeno, tamoxifeno) para estimular la producción de gonadotropinas endógenas parece producir un incremento modesto en los parámetros seminales y en las tasas de fecundidad. Se han propuesto diversos productos como antioxidantes, cinc, ácido fólico y ácidos grasos omega-3 para el tratamiento empírico de las alteraciones moderadas de la calidad espermática.

Cuando el tratamiento médico no es efectivo o no está indicado, las técnicas de reproducción asistida pueden mejorar las posibilidades de gestación. La inseminación intrauterina de espermatozoides tratados en el laboratorio consigue unas tasas de gestación aceptables en casos de factor masculino moderado. La fecundación *in vitro* con inyección de espermatozoides procedentes del semen, la vía seminal o el testículo en el citoplasma ovocitario (FIV-ICSI) ha revolucionado el pronóstico de la esterilidad masculina grave.

TUMORES TESTICULARES

Constituyen la neoplasia más frecuente en varones jóvenes, aunque sólo representan el 1% de todos los cánceres en el varón. La mayoría de los tumores testiculares se originan en las células germinales y casi el 95% de ellos son malignos. Si están formados por células similares a las germinales (gonocitos) se denominan *seminomas,* que son los más frecuentes. Otros tipos son los carcinomas embrionarios, teratomas, coriocarcinomas y tumores del saco vitelino. Existen formas mixtas en las que pueden coexistir varios tipos histológicos. El carcinoma *in situ* se define por la presencia de gonocitos, atípicos, neoplásicos, para ocupar el lugar de las espermatogonias y se considera una forma inicial de tumor testicular. El riesgo de presentar un tumor testicular es mayor en gónadas disgenéticas que contienen un cromosoma Y (25%), en testículos criptorquídicos (8%) y cuando hay tumores testiculares contralaterales (6%) o infertilidad (1%). Hay que tener en cuenta también la mayor incidencia de cáncer en los testículos contralaterales escrotales de pacientes con una criptorquidia unilateral.

La manifestación clínica más frecuente es el aumento del volumen testicular, con dolor o sin él. La ginecomastia puede ser la primera manifestación del tumor cuando hay producción de estrógenos (coriocarcinoma, tumor de células de Leydig). La mayoría de los tumores se asocia a un rápido deterioro de la calidad seminal y a subfertilidad.

Además de la simple palpación, la ecografía es una exploración básica para el diagnóstico de tumores testiculares. Los seminomas pueden secretar α-fetoproteína, útil como marcador biológico. Los coriocarcinomas contienen células trofoblásticas que producen gonadotropinas. La β-HCG es otro marcador en estos tumores, útil para el diagnóstico y el control de la evolución. Los carcinomas de células embrionarias y los teratomas predominan en la infancia. Los tumores de células de Leydig se originan en las células de los cordones sexuales, suelen ser benignos y manifestarse preferentemente por su actividad endocrina.

El tratamiento de los tumores testiculares es quirúrgico, seguido de irradiación y/o quimioterapia, según el tipo y el grado de extensión. Es conveniente ofrecer a los pacientes la criopreservación preventiva de semen, antes de iniciar el tratamiento.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Concepto y prevalencia

Con la imprecisa denominación de impotencia *coeundi* se suelen describir diversos trastornos de la función sexual que pueden presentar los cuadros de hipoandrogenismo. Hay disminución de la libido y de la frecuencia de la actividad sexual, trastornos de la erección y orgasmo retrasado o ausente. No obstante, sólo una pequeña proporción de las disfunciones eréctiles se debe a hipogonadismo.

La disfunción eréctil se caracteriza por la dificultad para conseguir o mantener una erección rígida que permita realizar el coito satisfactoriamente. En general se manifiesta como un síntoma aislado, aunque puede acompañarse de otras alteraciones sexuales. Aparte del impacto negativo que produce en la calidad de vida de muchos hombres, constituye un motivo de consulta infrecuente de esterilidad masculina. Su incidencia a los 40 años es del 2%, a los 60 años aumenta al 15% y a los 80, al 70% de los hombres.

Etiología

La disfunción eréctil puede ser un síntoma centinela que preceda en varios años a la aparición de clínica cardiovascular. Entre los fármacos productores de impotencia se encuentran hipotensores simpaticolíticos, tiazidas, betabloqueantes, cimetidina, neurolépticos y psicotropos y los que poseen efecto antiandrogénico. El alcohol y el tabaco incrementan el riesgo de disfunción eréctil. Las causas endocrinas de impotencia, como hipogonadismo, hiperprolactinemia y enfermedades tiroideas, afectan más a la excitabilidad sexual que la erección. La disfunción eréctil psicógena suele manifestarse en estados de ansiedad y en cuadros con componente depresivo. En muchos casos, la etiología del síntoma es múltiple y el diagnóstico causal no resulta fácil.

Diagnóstico

Deberá explorarse también el sistema vascular y neurológico. El registro de la tumescencia y la rigidez peneana nocturna permiten objetivar el patrón y la calidad de las erecciones. La realización escalonada de estos exámenes ayuda a establecer el diagnóstico etiológico de la mayoría de disfunciones, a la vez que orienta sobre las posibilidades terapéuticas.

Tratamiento

La identificación y corrección de las causas que producen impotencia es el primer paso de un tratamiento racional. La terapia psicológica es aplicable en los casos de causa psicógena. El tratamiento sintomático

incluye farmacoterapia general con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo), autoinyección de fármacos vasoactivos por vía intracavernosa y mecanismos de erección por vacío. Su elección debe realizarse en función de la gravedad clínica, la eficacia objetiva y de la aceptabilidad por el paciente. Los métodos quirúrgicos se basan en el implante de prótesis peneanas en los cuerpos cavernosos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bassas L. Exploración de la función testicular. Endocrinol Nutr 2009; 56: 18-31.

Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2536-2559.

Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update 2010; 16: 231-245.

Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Andrology: male reproductive health and dysfunction, 3.ª ed. Berlín-Heidelberg: Springer Verlag, 2010.

ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL*

El género humano presenta una diferenciación en dos sexos: masculino y femenino. Las diferencias biológicas entre ambos se establecen en cuatro niveles distintos: sexos genético, gonadal, genital y psicosocial. Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) pueden manifestarse en uno o en varios de dichos niveles. Se abordarán en primer lugar las anomalías del sexo cromosómico que implican alteraciones de la diferenciación gonadal, pero sin discordancia con el sexo genital o fenotípico y, por tanto, sin ambigüedad sexual. Cuando existe una discordancia entre alguno de los tres primeros niveles de diferenciación cabe hablar de estados intersexuales. Existe un consenso internacional para la nomenclatura y clasificación de las ADS que se detalla en la tabla 21-4.

ADS CON ANOMALÍAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Se originan en el período inicial, el de determinación del sexo genético, y provocan trastornos en el número o la estructura de los cromosomas sexuales X o Y.

Síndrome de Turner y variantes con cariotipo 45,X y mosaicos 45,X/46,XX

Es un trastorno que incide en individuos fenotípicamente femeninos y cursa con infantilismo sexual, cintillas gonadales (*streak* gónadas) y talla baja. Puede acompañarse de malformaciones congénitas (síndrome de Turner). En el *síndrome de Bonnevie-Ullrich* se añade además linfedema de extremidades.

Cuadro clínico

La talla baja es un hallazgo característico en las pacientes con síndrome de Turner y cariotipo 45X. La talla final suele oscilar entre 133 y 153 cm, la velocidad de crecimiento es muy lenta y destaca la ausencia de desarrollo puberal. Los genitales externos son femeninos normales, pero no se desarrollan en el momento de la pubertad; los genitales internos son femeninos, con un útero pequeño y gónadas constituidas por dos cintillas bilaterales de tejido fibroso. De forma excepcional pueden existir algunos folículos, en la edad adulta, y aparecer menarquía, un corto período de ciclos menstruales e incluso, muy raramente, gestación. En la pubertad, no aparecen los caracteres sexuales secundarios y sí la adrenarquía por producción de andrógenos suprarrenales.

Estas pacientes presentan una gran variedad de anomalías del desarrollo, la más común de las cuales es la facies peculiar con hipertelorismo y a veces epicanto, boca de pez, implantación baja de orejas y cabello, micrognatia y cuello corto y ancho, a veces con un pliegue cutáneo *(pterygium colli)*. Presentan también varias anomalías esqueléticas, como tórax excavado, en escudo, paladar excavado, cúbito valgo y acortamiento del cuarto metacarpiano y otras, como abundantes nevos pigmentados, formación de queloides, alteración del sentido cromático, sordera de percepción, hipoplasia de las uñas y anormalidades en los dermatoglifos palmares. Son muy frecuentes las malformaciones renales y, en algunas series, se ha comunicado un 25% de casos con coartación de aorta. Aproximadamente el 25% de las pacientes tiene un coeficiente intelectual bajo. Se ha descrito también mayor tendencia a presentar enfermedades autoinmunitarias.

En la mayoría de los casos, la edad ósea es normal o sólo discretamente retrasada entre los 6 y los 12 años, pero luego se establece un retraso de la maduración esquelética y, sin tratamiento, es frecuente la aparición de osteoporosis acentuada. Las concentraciones plasmáticas de FSH permanecen elevadas hasta los 4-5 años de edad, y disminuyen después hasta la normalidad. A partir de los 9 años, la FSH aumenta rápidamente hasta concentraciones típicas de pacientes gonadectomizados. La LH se eleva también, aunque no con tanta intensidad, y las concentraciones de estradiol plasmático permanecen siempre bajas, inferiores a 20 pg/mL (73 pmol/L).

Etiopatogenia

En el síndrome de Turner, la dotación cromosómica 45,X es la más frecuente. El cromosoma X procede con mayor frecuencia de la madre. Aproximadamente el 40% de los casos presenta mosaicismo; el más frecuente es el 45,X/46,XX. Sin embargo, se describe una amplia variedad de ellos, junto a alteraciones estructurales de los gonosomas, supresión o rotura de los brazos cortos o largos del cromosoma X y aparición de isocromosomas X (Xqi). En la mayoría de las pacientes, la secreción de GH es normal, a pesar de su talla baja, pero, a partir de la edad puberal, pueden presentar disminución en su secreción secundaria al déficit de esteroides sexuales. Las anomalías esqueléticas y la talla baja se atribuyen a la haploinsuficiencia del gen *SHOX* situado en la región seudoautosómica de los cromosomas sexuales.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se sospecha por los datos clínicos y en los casos de pubertad tardía con elevación de las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas, sobre todo FSH. Ante la menor sospecha es obligatoria la realización de un cariotipo. Es aconsejable la detección de la posible presencia de material genético del cromosoma Y (gen *SRY*), responsable de un aumento de incidencia de gonadoblastoma, para proceder a la extirpación de los restos gonadales.

El tratamiento consiste en la administración de estrógenos para inducir la maduración puberal y estimular el crecimiento, aunque el pronóstico de talla final suele ser malo. Las dosis iniciales de estrógenos (0,3 mg de estrógenos conjugados o 3-5 µg de etinilestradiol) se aumentan después a 0,6-1,25 mg de los primeros y a 10 µg del segundo. Estas dosis se mantienen durante 3 semanas y después, desde el día 12.º hasta el 21.º, se administran progestágenos para provocar ciclos menstruales y reducir el riesgo de carcinoma de endometrio. El tratamiento con anabolizantes androgénicos, poco virilizantes, como la oxandrolona, puede aumentar la velocidad de crecimiento anual y mejorar el pronóstico de la talla final, en algunos casos. En edades prepuberales, el tratamiento con GH en dosis de 40-50 µg/kg de peso y semana por vía subcutánea, en una administración diaria nocturna, aumenta la velocidad de crecimiento, mejora las desviaciones estándar de talla y, en

Tabla 21-4 Clasificación de las anomalías de la diferenciación sexual

ADS con anomalías de los cromosomas sexuales
45,X y mosaico 45,X/46,XX (síndrome de Turner y variantes)
47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes)
Mosaico 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta)
Mosaico 46,XX/46,XY (quimerismo, ADS ovotesticular)
ADS con cariotipo 46,XX (seudohermafroditismo femenino)
ADS con cariotipo 46,XY (seudohermafroditismo masculino)

ADS: anomalías de la diferenciación sexual.

*L. Audí Parera

SECCIÓN II

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

muchos casos, el pronóstico de talla final. Al llegar a la edad de la pubertad se añade etinilestradiol (0,2 µg/kg de peso y día p.o.).

Síndrome de Klinefelter y variantes con cariotipo 47,XXY

Se describe en el apartado Enfermedades del testículo.

Disgenesia gonadal mixta con cariotipo 45,X/46,XY

La disgenesia gonadal mixta comparte con la quimera ovotesticular (anteriormente hermafroditismo verdadero) el mayor número de anomalías o discordancias entre los tres niveles de diferenciación sexual (sexos genético, gonadal y genital). El sexo genético puede ser desde masculino 46XY, aparentemente normal, hasta, mucho más raramente, 46XX, femenino, con una gran variedad de mosaicos intermedios, entre los cuales el más frecuente es el 45,X0/46,XY.

El sexo gonadal es ambiguo o mixto: una o ambas gónadas se han diferenciado en ambos sentidos, masculino y femenino, y esta diferenciación es anómala. Las gónadas son disgenéticas y, en general, es más intensa la disgenesia de la parte ovárica (*streak gonad* o cintilla). Pueden hallarse un ovario disgenético o cintilla a un lado y un testículo en el otro, o un ovotestis a un lado o a ambos lados.

El sexo genital interno y externo es ambiguo. Existen restos müllerianos a un lado o a ambos, según la intensidad del déficit de factor inhibidor de los conductos de Müller durante la fase fetal de diferenciación. Por tanto, pueden existir una o dos trompas de Falopio, un útero normal, bicorne o atrófico y suele haber una vagina.

El diagnóstico se plantea ante un recién nacido o un lactante con ambigüedad de sus genitales externos. El cariotipo 45X0/46XY es diagnóstico de disgenesia gonadal mixta. El mosaico 46XY/46XX puede corresponder tanto a esta entidad como a la quimera ovotesticular (hermafroditismo verdadero), cuya delimitación es a menudo discutible. El cariotipo 46XY puede corresponder tanto a una disgenesia gonadal mixta o pura como a una quimera ovotesticular y el diagnóstico diferencial se establece por la histología de las gónadas. Por tanto, es imprescindible, para el diagnóstico diferencial correcto de la disgenesia gonadal mixta, el examen detallado, radiológico y quirúrgico, de las gónadas y estructuras genitales internas, seguido del estudio anatomopatológico de todas las gónadas.

En este síndrome, los estudios hormonales sólo permiten descartar, al inicio del estudio del estado intersexual, un ADS con cariotipo 46,XX (seudohermafroditismo femenino) y varios tipos de ADS con cariotipo 46,XY (seudohermafroditismo masculino). El estudio de la capacidad secretora de las gónadas presentes puede realizarse mediante el estímulo con HCG (1500 UI/48 h durante 7 días o 4 inyecciones de 100 UI/kg hasta un máximo de 3000 UI administradas cada 4 días). Este estímulo permite conocer, con dosificación de la testosterona plasmática, la capacidad secretora de la porción testicular de las gónadas, que suele estar disminuida.

Es importante recordar el mayor riesgo de malignización de las gónadas disgenéticas con un cromosoma Y, sobre todo si son intraabdominales. Por ello, se aconseja la extirpación de ambas gónadas y la asignación de sexo civil femenino. El tratamiento quirúrgico incluirá además la adecuación de los genitales externos a este sexo.

El tratamiento médico debe incluir, durante la infancia, el seguimiento auxológico. Algunos pacientes (sobre todo con cariotipo 45X0/46XY) presentan talla baja con estigmas turnerianos o sin estos y pueden, en algunos casos de gran retraso, tratarse con GH. Al llegar a la edad puberal es necesario iniciar un tratamiento hormonal feminizante, como se ha indicado en el apartado sobre la disgenesia gonadal pura.

ADS con quimerismo ovotesticular y mosaico 46,XX/46,XY

Es la ADS menos frecuente. La quimera ovotesticular (anteriormente hermafroditismo verdadero) incluye, en todos los niveles de diferenciación sexual (genética, gonadal y genital), características de ambos sexos. Su diagnóstico se establece por la composición de las gónadas que deben incluir un testículo y un ovario o un testículo u ovario más un ovotestis o dos ovotestis. La diferenciación de las gónadas debe alcanzar el grado de normalidad y ello es lo que diferencia al cuadro de la disgenesia gonadal mixta en la que en particular la parte ovárica se halla poco diferenciada. El cariotipo puede ser 46XX, un mosaico 46XY/46XX, 46XY o, con menor frecuencia, otros mosaicos.

Los genitales internos constan de derivados müllerianos (trompa de Falopio a uno o a ambos lados, útero y vagina) y de epidídimo y conducto deferente, en el lado de la gónada masculina. Los genitales externos son ambiguos en mayor o menor grado.

El diagnóstico se establece por la histología de las gónadas y a menudo es difícil el diagnóstico diferencial con la disgenesia gonadal mixta, mucho más frecuente. Algunos autores consideran que estos dos trastornos son grados distintos de la misma anomalía. El tratamiento requiere considerar el sexo civil del paciente, lo cual depende de su edad. En el recién nacido y el lactante, el sexo se elegirá según la anatomía de los genitales externos y la histología de las gónadas y se conservará la gónada del sexo elegido. En el paciente de más edad es aconsejable adecuar los genitales externos al sexo civil establecido y conservar el ovario en el sexo femenino y el testículo en el masculino, siempre que pueda descenderse a la bolsa escrotal. A partir de la pubertad debe considerarse la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo.

ADS CON CARIOTIPO 46,XX

Son pacientes con sexos genético y gonadal femeninos, gonadal variable y genitales externos al nacer total o parcialmente masculinizados. La causa más frecuente es la presencia, durante la vida fetal, de concentraciones elevadas de andrógenos que, por vía sistémica, han llegado a virilizar el seno y el tubérculo urogenitales del feto femenino (hiperplasia suprarrenal congénita). En la tabla 21-5 se clasifica su etiología (la terminología anteriormente utilizada era seudohermafroditismo femenino).

Anomalías del desarrollo gonadal (ovario) con cariotipo 46,XX

Disgenesia gonadal pura 46,XX

Las pacientes presentan fenotipo femenino, cintillas gonadales, infantilismo sexual, talla normal o alta, ausencia de anomalías congénitas presentes en el síndrome de Turner y cariotipo 46XX. Su forma de presentación es la amenorrea primaria o la menopausia precoz. Existen casos familiares que pueden incluir ambas formas de presentación. En algunos pacientes se asocian alteraciones neurológicas como sordera nerviosa (síndrome de Perrault) o ataxia cerebelar. Algunos casos podrían deberse a deleciones de la zona distal del brazo corto

Tabla 21-5 Etiología de las anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX

Anomalías del desarrollo gonadal (ovario)
Disgenesia gonadal
Quimera ovotesticular
Desarrollo testicular (p. ej., SRY +, dup SOX9, mutaciones en RSPO1)
Exceso de andrógenos
De origen fetal
Hiperplasia suprarrenal congénita por
Déficit de 21-hidroxilasa
Déficit de 11-β-hidroxilasa
Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa
Déficit de P450 óxido-reductasa
Tumores fetales productores de andrógenos
Mutaciones del receptor de glucocorticoides
De origen feto-placentario
Déficit de aromatasa
Déficit de óxido-reductasa
De origen materno
Tumores maternos virilizantes (p. ej., tumor de Krukenberg, luteoma, etc.)
Hiperplasia suprarrenal materna incorrectamente tratada
Fármacos androgénicos
Otros
Malformaciones múltiples urogenitales sin etiología hormonal

del cromosoma 9, en cuyo *locus* 9p24.3 están situados los genes *DMRT1* y *DMRT2*, probablemente necesarios para la diferenciación de la gónada primitiva indiferenciada (*Online Mendelian Inheritance in Man*-OMIM 602424 y OMIM 604935).

Quimera ovotesticular 46,XX

En el apartado de ADS con anomalías cromosómicas se ha mencionado el quimerismo ovotesticular que comporta la diferenciación de las gónadas en ovario y testículo (antes, hermafroditismo verdadero). En estos casos, el cariotipo más frecuente es el 46,XX; se desconocen los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo anómalo.

Desarrollo testicular con cariotipo 46,XX

A pesar del cariotipo femenino, las gónadas pueden diferenciarse en testículos en algunos casos en los que se detecta material del cromosoma Y (concretamente, el gen *SRY*), en pacientes con duplicación de uno de los dos alelos del gen *SOX9* (17q24.3-25.1) o mutaciones inactivadoras del gen *RSPO1* (OMIM 610644).

ADS con cariotipo 46,XX por exceso de andrógenos

Exceso de andrógenos de origen fetal

Existen tres tipos de exceso de andrógenos de origen fetal que virilizan al feto de sexo genético y gonadal femenino (v. tabla 21-5): la hiperplasia suprarrenal congénita, los tumores fetales productores de andrógenos y la resistencia a los glucocorticoides por mutaciones inactivadoras del gen del receptor de glucocorticoides. Las dos últimas causas son extremadamente poco frecuentes.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Esta denominación se aplica a las deficiencias enzimáticas en las vías de biosíntesis de los glucocorticoides suprarrenales que provocan un déficit del glucocorticoide cortisol, acompañado o no de un déficit del mineralocorticoide aldosterona. En la figura 21-3 se indican los esteroides de origen suprarrenal y gonadal, sus cadenas biosintéticas y las enzimas y los genes que intervienen en ellas. En sus formas graves, el déficit de cortisol, acompañado o no del de

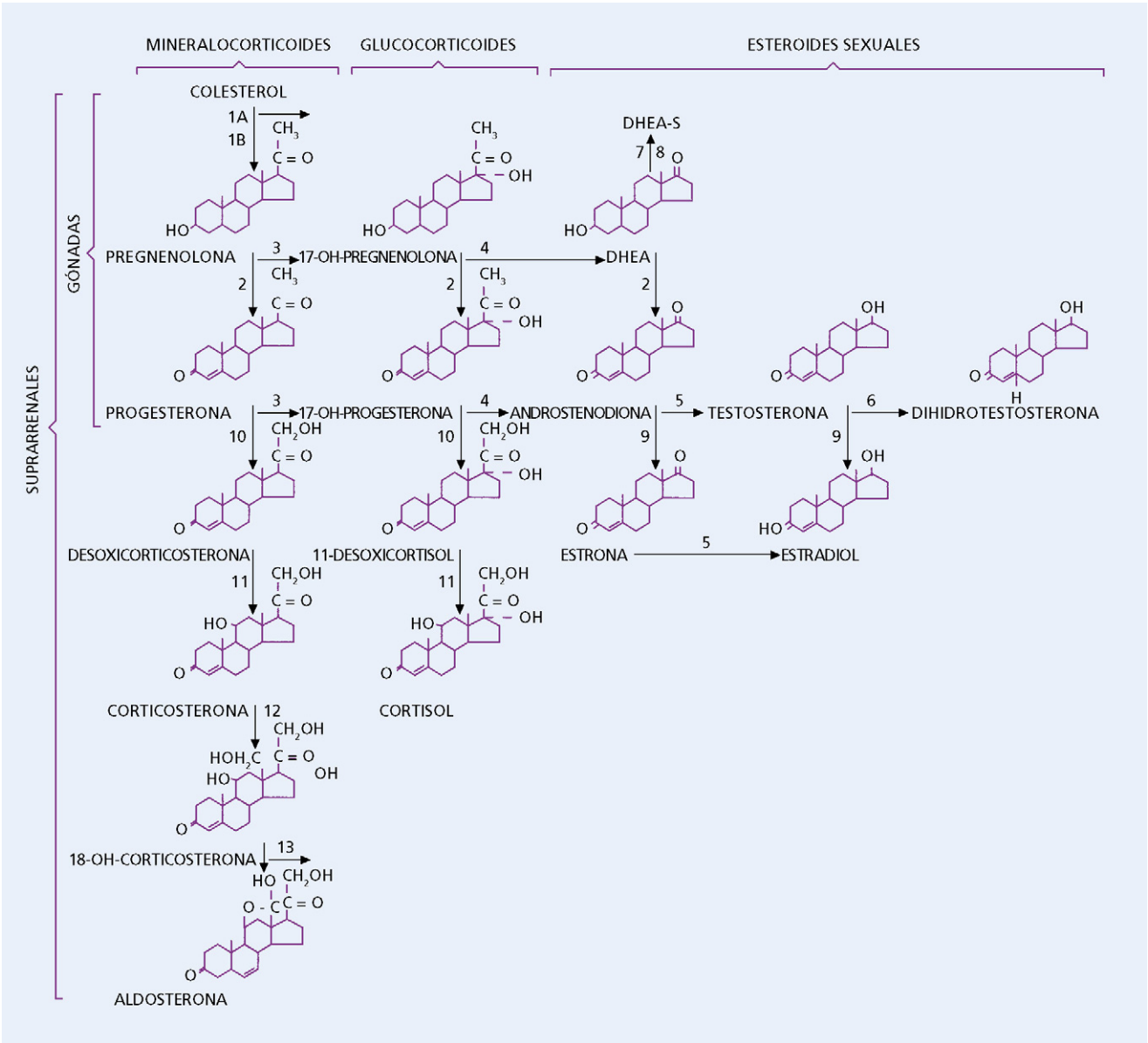


Figura 21-3 Esteroidogénesis suprarrenal y gonadal. 1A: proteína StAR (gen *StAR*); 1B: P-450-scc (colesterol-desmolasa) (gen *CYP11A*); 2: 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3-β-OHSD) (gen *3-β-HSDII*); 3: P-450-c17α (17-α-hidroxilasa/17,20 liasa) (gen *CYP17*); 4: P-450-c17α (17-α-hidroxilasa/17,20 liasa) (gen *CYP17*); 5: 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (17-β-OHSD o 17-ceto-reductasa) (gen *17-β-HSDIII*); 6: 5-α-reductasa (gen *SRD5A2*); 7/8: sulfatasa; 9: P-450-arom (aromatasa) (gen *CYP19*); 10: P-450-c21 (21-hidroxilasa) (gen *CYP21*); 11: P-450-c11β (11-β-hidroxilasa (gen *CYP11B1*); 12: P-450-As (corticosterona-metiloxidasa tipo I, CMO-I o 18-hidroxilasa) (gen *CYP11B2*); 13: P-450-As (corticosterona-metiloxidasa tipo II, CMO o 18-deshidrogenasa) (gen *CYP11B2*). DHEA: deshidroepiandrosterona; DHEA-S: sulfato de deshidroepiandrosterona.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 21-6 Características clínicas de los déficits enzimáticos suprarrenales y gonadales según el sexo genético y gonadal del feto afectado

DÉFICIT ENZIMÁTICO	AMBIGÜEDAD SEXUAL AL NACER		DÉFICIT DE GLUCOCORTICOIDES	DÉFICIT DE MINERALOCORTICOIDES (PÉRDIDA DE SAL)	VIRILIZACIÓN POSNATAL	DÉFICIT DE ESTEROIDES SEXUALES GONADALES
	46,XX	46,XY				
Proteína StAR	–	+	+	+	–	+
Colesterol desmolasa	–	+	+	+	–	+
3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa						
Con pérdida de sal	+	+	+	+	+	+
Sin pérdida de sal	+/–	+	+/–	–	+	+
Forma tardía	–	+/–	–	–	+	+
21-hidroxilasa						
Con pérdida de sal	+	–	+	+	+	–
Sin pérdida de sal	+/–	–	+/–	–	+	–
Forma tardía	–	–	–	–	+	–
11-β-hidroxilasa						
Forma clásica	+	–	+	–	+	–
Forma tardía	–	–	–	–	+/–	–
17-α-hidroxilasa	–	+	+/–	–	–	+
17,20-desmolasa	–	+	–	–	–	+
17-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	–	+	–	–	+	–

aldosterona, provoca durante la vida fetal un aumento de la secreción de ACTH, en respuesta al cual se incrementa de forma patológica la biosíntesis de los esteroides precursores situados antes del déficit enzimático. Estos pueden ser androgénicos (deshidroepiandrosterona [DHEA] y androstenodiona) y su acumulación desvía la biosíntesis hacia la testosterona. Esta es la causa de ADS con cariotipo 46,XX (anteriormente denominado seudohermafroditismo femenino) en los fetos femeninos portadores de uno de los cuatro déficits enzimáticos siguientes: 21-hidroxilasa, 11-β-hidroxilasa (11-β-OHasa), 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3-β-OHSD) y P-450 óxido-reductasa. Estos cuatro déficits enzimáticos afectan a ambos sexos y su herencia es autosómica recesiva. Sus manifestaciones clínicas derivadas del déficit de cortisol, acompañado o no del de aldosterona, son similares; sin embargo, difieren, según el déficit enzimático y el sexo del feto, en cuanto a las manifestaciones clínicas debidas al exceso de andrógenos suprarrenales (tabla 21-6).

Déficit de 21-hidroxilasa. Es la causa más frecuente de ADS con cariotipo 46,XX. La enzima 21-hidroxilasa, que forma parte del complejo microsómico citocromo P450, está codificada por un gen situado en el brazo corto del cromosoma 6 *(CYP21A2),* cerca de los genes para los antígenos de histocompatibilidad HLA. Esta proximidad provoca «ligamientos» y «asociaciones» de interés práctico para los estudios familiares y de grupos étnicos, así como para el diagnóstico prenatal y precoz de la enfermedad.

El déficit de 21-hidroxilasa tiene varias formas de presentación clínica (tabla 21-7). La forma clásica es la que con mayor frecuencia provoca una ADS con cariotipo 46,XX. El recién nacido con sexos genético y gonadal femeninos presenta una virilización de sus genitales externos de intensidad variable. Las manifestaciones clínicas consisten, en ambos sexos, en las correspondientes al déficit de cortisol que se acompaña de déficit de aldosterona en el 60% de los casos. Cuanto más grave es el déficit enzimático, más tempranas son sus manifestaciones. En sus formas más graves, hacia los 10-15 días de vida, el lactante presenta vómitos y diarreas que ocasionan rápidamente deshidratación. Las formas menos graves se instauran más lentamente, sobre todo si no existe pérdida de sal por déficit de aldosterona. La clínica correspondiente al exceso de andrógenos, además de ser congénita y causa de ADS en el sexo femenino, continúa durante toda la vida. Esta consiste, en ambos sexos, en crecimiento anómalo de los cuerpos cavernosos de los genitales externos, aparición de acné y, sobre todo, aceleración del crecimiento del paciente y de la maduración ósea con osificación precoz de los cartílagos de crecimiento y talla baja.

Tabla 21-7 Formas de presentación clínica del déficit de 21-hidroxilasa

Forma clásica grave o intensa
Con pérdida de sal
Sin pérdida de sal (simple virilizante)

Forma distinta de la clásica o tardía
Con virilización
Sin virilización (críptica)

La forma distinta de la clásica, tardía o leve, del déficit de 21-hidroxilasa no suele provocar virilización *in utero* y, por tanto, no suele ser causa de ADS con cariotipo 46,XX. Puede considerarse que este existe sólo en los casos en los que provoca hipertrofia apreciable del clítoris. Esta forma nunca se acompaña de deficiencia de aldosterona y el déficit de cortisol no suele provocar manifestaciones clínicas valorables, ya que está compensado por el aumento de secreción de ACTH. El exceso de andrógenos puede producir manifestaciones durante la infancia que consisten principalmente en aparición precoz del vello pubiano (pubarquía precoz), aceleración de la velocidad de crecimiento lineal y de la maduración ósea y, en algunos casos, aparición de acné e hipertrofia del clítoris. Esta forma distinta de la clásica puede manifestarse a partir de la pubertad o en la juventud con acné, hirsutismo, amenorrea primaria o secundaria e infertilidad. En algunas pacientes no se acompaña de manifestaciones clínicas y se considera una forma críptica.

Ante un recién nacido con ambigüedad de los genitales externos es imprescindible la realización de un cariotipo. Si este es 46,XX, no se palpan gónadas y existe virilización de los genitales externos, lo más probable es que se trate de una ADS por déficit de 21-hidroxilasa que se confirmará mediante las concentraciones séricas elevadas de 17-hidroxiprogesterona y de androstenodiona y testosterona en el caso del sexo femenino o masculino en edad prepuberal y después del primer semestre de la vida. En las formas clásicas, el cortisol plasmá-

tico está disminuido y la ACTH, aumentada. En las formas perdedoras de sal existe aumento de la actividad de la renina plasmática y disminución de la aldosterona. La 17-hidroxiprogesterona plasmática disminuye bajo tratamiento, pero en la forma clásica de la enfermedad el tratamiento adecuado no llega a normalizar totalmente sus concentraciones. La actividad de la renina plasmática, en los casos de pérdida salina, debe normalizarse bajo tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides. En la tabla 21-8 se resumen los hallazgos bioquímicos en los déficits enzimáticos suprarrenales que pueden causar una ADS con cariotipo 46,XX.

En la forma distinta de la clásica o tardía del déficit de 21-hidroxilasa, en el sexo femenino, las concentraciones basales de androstenodiona y de testosterona no siempre están elevadas, así como tampoco las de 17-hidroxiprogesterona. Por ello es necesario estimular la esteroidogénesis suprarrenal con ACTH para efectuar el diagnóstico. La prueba utilizada con mayor frecuencia es el estímulo con ACTH sintética (tetracosáctido), a dosis de 0,25 mg por vía intravenosa y extracción de sangre basal a los 30 o 60 min. En las formas no clásicas del déficit de 21-hidroxilasa, la 17-hidroxiprogesterona basal puede ser superior a 200 ng/dL (6 nmol/L) y, en todo caso, su respuesta a la ACTH supera los límites normales.

El diagnóstico molecular permite conocer la o las mutaciones presentes. El gen *CYP21A2* es el que presenta mutaciones con mayor frecuencia en la especie humana, con variabilidad en las mutaciones y sus frecuencias en distintas poblaciones (OMIM 201910). Al tratarse de una enfermedad autosómica recesiva, los pacientes presentan los dos alelos afectados. Un mismo cromosoma puede presentar varias mutaciones a la vez, por lo que los estudios de correlación entre el genotipo y el fenotipo, así como el diagnóstico prenatal, deberán tener en cuenta esta eventualidad. En general, un paciente con una forma clásica de la enfermedad presentará una mutación provocadora de una deficiencia enzimática completa en homocigosis o dos de estas mutaciones en heterocigosis compuesta. Un paciente con una forma distinta de la clásica o tardía presentará una mutación provocadora de una disminución menos intensa de la actividad enzimática en homocigosis, dos de estas mutaciones en heterocigosis compuesta o la combinación en heterocigosis de una mutación para forma distinta de la clásica con una mutación para forma clásica. Por tanto, en los dobles heterocigotos, es la mutación menos grave la que determina el fenotipo. La asociación de varias mutaciones en el mismo cromosoma da lugar a un fenotipo afectado más gravemente.

La determinación sistemática de las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona en sangre del talón de los recién nacidos ha permitido el establecimiento de la prevalencia de la enfermedad en algunas poblaciones. La incidencia de los homocigotos varía desde alrededor de 1/300 entre los esquimales Yupik de Alaska hasta 1/10 000 y 1/25 000 entre poblaciones de las áreas mediterránea, europea y norteamericana. La frecuencia de mutación del gen podría ser de alrededor del 1%, y se cree que se trata de una de las mutaciones génicas más frecuentes entre los seres humanos.

El diagnóstico prenatal permite la detección de los fetos afectados, hijos de padres portadores con hijos afectados. Actualmente, debe realizarse el diagnóstico molecular a partir de una biopsia de vellosidad coriónica que se practica entre las semanas 10 y 12 de edad gestacional. Se establece así el cariotipo y se puede estudiar la presencia de mutaciones con el fin de poder predecir, con el máximo de garantías posibles, si el feto es sano, portador de una o varias mutaciones en un solo alelo u homocigoto o heterocigoto compuesto para alguna de las mutaciones y poder predecir con bastantes garantías la forma clínica. Este diagnóstico está justificado en las familias con pacientes que presentan la forma clásica o grave de la enfermedad.

El tratamiento inicial de la forma clásica y grave de la enfermedad requiere la rehidratación con corrección del equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico, acompañada de la administración de hidrocortisona y mineralocorticoides por vía intravenosa que se pasarán luego a vía intramuscular. Una vez conseguida la rehidratación y cuando se tolera la vía oral, se instaura el tratamiento con hidrocortisona en dosis que oscilan entre 20 y 30 mg/m^2 al día y con el mineralocorticoide sintético 5-α-fluorohidrocortisona, en dosis de 0,05-0,1 mg/día. La mayoría de los autores fracciona dichas dosis en dos tomas diarias (por la mañana y por la noche), aunque algunos recomiendan repartirlas en tres administraciones. Las formas clásicas que no se acompañan de pérdida de sal sólo requieren la administración de hidrocortisona. Los mejores parámetros de seguimiento son las determinaciones de las concentraciones plasmáticas matinales de androstenodiona, que en ambos sexos debe mantenerse en valores adecuados para la edad, y de testosterona, que es válida en el sexo femenino a cualquier edad, mientras que en el masculino es útil sólo entre los 6 meses y el inicio de la pubertad. Las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona se intentarán disminuir hasta unos 200 ng/dL (6 nmol/L); por debajo de ese valor cabe sospechar un exceso de dosis de glucocorticoides. Es imprescindible asimismo la normalización de

Tabla 21-8 Hallazgos bioquímicos en los déficits enzimáticos de la esteroidogénesis suprarrenal responsables de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XX

DÉFICIT ENZIMÁTICO	ESTEROIDES URINARIOS	MINERALOCORTICOIDES Y PRECURSORES PLASMÁTICOS	ARP	ACTH	GLUCOCORTICOIDES Y PRECURSORES PLASMÁTICOS	ANDRÓGENOS PLASMÁTICOS
21-hidroxilasa con pérdida de sal	17-KS (↑) P-triol (↑)	ALDO (↓)	(↑)	(↑)	P (↑) 17-OHP (↑) Cortisol (↓)	Δ4 (↑) T (↑)
21-hidroxilasa sin pérdida de sal	17-KS (↑) P-triol (↑)	ALDO (N)	(N)	(↑)	P (↑) 17-OHP (↑) Cortisol (↓)	Δ4 (↑) T (↑)
11-β-hidroxilasa	17-KS (↑) P-triol (↑)	DOCA (↑) ALDO (↓)	(↓)	(↑)	17-OHP (↑) 11-desoxicortisol (↑) Cortisol (↓)	Δ4 (↑) T (↓)
3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa con pérdida de sal	17-KS (↑) P-triol (↓/N)	ALDO (↓)	(↑)	(↑)	17-OHPreg (↑) 17-OHP (N ↓) Cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↑) Δ4 y T (↑)
3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa sin pérdida de sal	17-KS (↑) P-triol (↓/N)	ALDO (N)	(N)	(↑)	17-OHPreg (↑) 17-OHP (N ↓) Cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↑) Δ4 y T (↑)

(↑): elevado; (↓): disminuido; Δ4: androstendiona; ALDO: aldosterona; ARP: actividad renina plasmática; DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; DOCA: desoxicorticosterona; 17-KS: 17-cetosteroides; (N): normal; 17-OHP: 17-OH-progesterona; 17-OHPreg: 17-OH-pregnenolona; P: progesterona; P-triol: pregnantriol; T: testosterona.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la actividad de la renina plasmática en las formas perdedoras de sal. Durante la infancia y la pubertad es muy importante el control auxológico, mediante la valoración de la talla, la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, que deben mantenerse dentro de los límites normales. A partir de la pubertad, ciertos enfermos responden mal a la hidrocortisona, por lo que algunos autores aconsejan la administración de dexametasona (aunque aumenta la incidencia de signos de exceso de glucocorticoides) o incluso la suprarrenalectomía bilateral (con un análisis cuidadoso de los riesgos vitales que pueda implicar).

La forma distinta de la clásica se trata con glucocorticoides durante la infancia si provoca signos de virilización y si existe crecimiento excesivo y aceleración de la maduración ósea. Se utiliza la hidrocortisona a dosis medias de 20-25 mg/m^2 al día o inferiores. También en esta forma debe proseguirse el tratamiento sustitutivo en la mujer adulta cuando existen signos de virilización e infertilidad.

Como tratamiento prenatal, la pauta que mayor éxito ha tenido es la instauración precoz, en el mismo momento del diagnóstico de embarazo, de dexametasona, en dosis de 0,5 mg/12 h. Tras la práctica del diagnóstico prenatal, sólo se prosigue el tratamiento si el feto es femenino y se halla afectado. Existe actualmente controversia sobre los posibles efectos nocivos de este tratamiento.

En los casos de virilización de los genitales externos es imprescindible su reconstrucción quirúrgica, que suele llevarse a cabo precozmente, antes del segundo año de vida. Se practica una reducción del clítoris y una reconstrucción de los labios y del abocamiento vaginal (vulvovaginoplastia).

Déficit de 11-β-OHasa. Las últimas etapas de la biosíntesis suprarrenal de glucocorticoides (síntesis de cortisol) y de mineralocorticoides (síntesis de aldosterona) dependen de tres actividades enzimáticas (11-β-hidroxilación, 18-hidroxilación y 18-oxidación) que están reguladas por dos genes *(CYP11B1* y *CYP11B2)* situados en la región q21-22 del brazo largo del cromosoma 8. El citocromo P45011B, necesario para la transformación del 11-desoxicortisol (compuesto S) en cortisol (compuesto F) y de la desoxicorticosterona (DOCA) en corticosterona (compuesto B), está codificado por el gen *CYP11B1.* Su proteína posee una intensa actividad de 11-β-hidroxilación y escasa de 18-hidroxilasa y el gen se expresa sobre todo en las zonas fascicular y reticular y está regulado por la ACTH. En cambio, el gen *CYP11B2* codifica el citocromo P450As (aldosterona sintetasa o aldosintetasa), se expresa exclusivamente en la zona glomerular y está regulado por el sistema renina-angiotensina. Se distingue, por tanto, entre las afecciones genéticas de los déficits en 11-β-OHasa y los déficits aislados de la biosíntesis de la aldosterona (déficit en CMO-I o 18-hidroxilación y en CMO-II o 18-oxidación). El déficit de la 11-β-hidroxilación (v. fig. 21-3) provoca disminución del cortisol y aumento de 11-desoxicortisol y de los esteroides androgénicos situados antes del paso que regula esta enzima.

La clínica de virilización prenatal del feto femenino que provoca una ADS con cariotipo 46,XX es similar a la del déficit de 21-hidroxilasa. La única diferencia es que en este aumenta la secreción de la 11-DOCA y ello provoca retención de sal e hipertensión (v. tabla 21-6).

Para el diagnóstico diferencial con el déficit de 21-hidroxilasa es fundamental la dosificación de 11-desoxicortisol, que aumenta en la deficiencia de 11-β-OHasa, mientras que la 17-hidroxiprogesterona se halla elevada en ambos déficits (v. tablas 21-6 y 21-8). Se han hallado varias mutaciones, la mayor parte puntuales, en el gen *CYP11B1* (OMIM 202010). También en este caso existe una forma clásica y otra tardía más leve.

La frecuencia de este déficit enzimático es muy inferior al de 21-hidroxilasa y presenta una mayor incidencia en el norte de África. Es fundamental el diagnóstico molecular para poder establecer un consejo genético y un diagnóstico prenatal. Existen casos en los que sólo el diagnóstico molecular ha podido esclarecer el diagnóstico diferencial entre las dos deficiencias de 21-hidroxilasa y de 11-β-OHasa. Su tratamiento es similar al del déficit de 21-hidroxilasa, excepto que en el déficit de 11-β-OHasa nunca se administran mineralocorticoides.

Déficit de 3-β-OHSD. En su forma clásica o grave, este déficit (v. fig. 21-3) provoca en ambos sexos una deficiencia de cortisol y aldosterona, pero sus repercusiones sobre la biosíntesis de andrógenos y sus manifestaciones clínicas son muy distintas según el sexo del feto (v. tablas 21-6 y 21-8). En el sexo masculino, el déficit afecta también a la biosíntesis testicular de testosterona y causa una ADS con cariotipo 46,XY. En el sexo femenino, el déficit de estradiol ovárico se acompaña de un aumento de DHEA, su forma sulfatada (DHEA-S) y su precursor 17-hidroxipregnenolona, que pueden llegar a ocasionar virilización y ADS con cariotipo 46,XX. Existen formas distintas de la clásica o tardías que pueden provocar signos de androgenización.

El diagnóstico bioquímico se basa en el aumento relativo de DHEA, DHEA-S y 17-hidroxipregnenolona con respecto al cortisol, la 17-hidroxiprogesterona y la androstenodiona (v. tabla 21-8), en condiciones basales en la forma clásica o tras el estímulo con ACTH, en las formas no clásicas.

Se han clonado dos genes para la enzima 3-β-OHSD localizados en el cromosoma 1 (*HSD3B1,* que codifica una isoenzima de 372 aminoácidos, y *HSD3B2,* que codifica una proteína de 371 aminoácidos). Mutaciones en el gen para la isoenzima tipo 2 *(HSD3B2)* se han hallado en pacientes con las formas clásicas del déficit enzimático, así como en algunos con las formas llamadas no clásicas (OMIM 201810).

La frecuencia de las formas graves es muy inferior a la del déficit de 21-hidroxilasa e, incluso, a la del de 11-β-OHasa. Pero la forma tardía o leve podría afectar al 10%-20% de las mujeres con problemas de androgenización.

El tratamiento médico de la forma clásica es similar al del déficit de 21-hidroxilasa. La forma leve debe tratarse con glucocorticoides sólo cuando el exceso de precursores androgénicos provoque manifestaciones clínicas indeseables.

Déficit de P-450 óxido-reductasa. El déficit de P-450 óxido-reductasa (gen *POR,* OMIM 124015) afecta a todas las actividades enzimáticas microsomales que necesitan esta flavoproteína donadora de electrones. En la esteroidogénesis afecta a las actividades de *CYP17* y de *CYP21;* por tanto, provoca un déficit combinado de 21-hidroxilasa y de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa. En el sexo genético y gonadal femenino origina una clínica parecida a la del déficit de 21-hidroxilasa, a la que se suman características fenotípicas similares a las del síndrome de Antley-Bixler (OMIM 207410), aunque se trata de síndromes distintos y una bioquímica que traduce la combinación de déficits enzimáticos. Se han descrito diversas mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta.

Tumores fetales, suprarrenales u ováricos productores de andrógenos

Cualquier tumor suprarrenal u ovárico productor de andrógenos en el feto femenino puede provocar una ADS con cariotipo 46,XX. Existen muy pocos casos descritos de adenomas suprarrenales causantes de este trastorno. El diagnóstico diferencial en el recién nacido debe realizarse con la hiperplasia suprarrenal congénita.

Mutaciones del receptor de glucocorticoides

Las mutaciones inactivadoras del receptor de glucocorticoides (gen *GRA GCR* o *NR3C1* en OMIM 138040) provocan un gran aumento de secreción de ACTH, así como del cortisol y de sus precursores, entre ellos precursores de los andrógenos, como androstenodiona y otros, que se transforman en testosterona. Se han descrito casos de virilización tanto posnatal como prenatal, por lo que, aunque se trata de un síndrome muy poco frecuente, debe ser considerado en las ADS con cariotipo 46,XX que presenten concentraciones elevadas de cortisol y de precursores.

Exceso de andrógenos de origen fetoplacentario

Déficit de aromatasa

La enzima aromatasa (P-450-arom) es el producto del gen *CYP-19* del cromosoma 15. Junto a una flavoproteína, NADPH-citocromo P-450 reductasa, cataliza el paso de los andrógenos con 19 átomos de carbono (C-19) (16-OH-androstenodiona, androstenodiona y testosterona) a estrógenos (C-18) (estrona, estradiol y estriol).

Se han descrito varias mutaciones en el gen *CYP-19* tanto en pacientes con ADS y cariotipo 46,XX como en pacientes de ambos sexos con

deficiencia de estrógenos a partir de la pubertad (OMIM 107910). El estado de heterocigosis no parece afectar a la fertilidad en el sexo femenino. De momento esta mutación parece muy infrecuente; sin embargo, es posible que esté presente en algunas pacientes catalogadas como ADS 46,XX «idiopático». Por otra parte, este déficit enzimático podría ser la causa de la enfermedad ovárica en un cierto porcentaje de pacientes portadoras del llamado síndrome del ovario poliquístico.

Exceso de andrógenos de origen materno

La virilización del feto femenino se produce por la llegada de un exceso de andrógenos a partir de la madre.

Tumores maternos, suprarrenales u ováricos productores de andrógenos

Existen pocos casos publicados de tumores productores de andrógenos que hayan causado la virilización de un feto femenino durante el embarazo, ya que el exceso de andrógenos suele provocar infertilidad. La mayoría de ellos corresponde a tumores ováricos como el tumor de Krukenberg. Los luteomas del embarazo pueden provocar signos de androgenización en la madre, pero es excepcional que ocasionen un ADS en el feto 46,XX.

Hiperplasia suprarrenal congénita materna tratada de forma incorrecta

Rara vez provoca en el feto femenino un ADS, excepto si este sufre la misma enfermedad. Además, la hiperplasia suprarrenal congénita, sobre todo en su forma clásica, suele ser causa de infertilidad si no es tratada de forma adecuada.

Yatrogenia

Los tratamientos maternos con esteroides androgénicos pueden provocar un ADS en el feto 46,XX. Se ha discutido si los progestágenos sintéticos pueden causar virilización del feto femenino y, asimismo, inhibir la virilización normal del feto masculino para ocasionar un ADS 46,XY.

Malformaciones múltiples urogenitales sin etiología hormonal

Existen síndromes polimalformativos urogenitales o digestivos que pueden provocar una apariencia ambigua de los genitales externos en un recién nacido con sexos genético y gonadal femeninos. Entre ellos cabe citar: ausencia o duplicación del útero o vagina, con ausencia, duplicación o hidronefrosis renales, imperforación anal, atresia esofágica, con sordera o sin ella, talla baja y retraso mental y atireosis congénita. Existe una forma familiar acompañada de malformaciones esqueléticas múltiples. Asimismo, se han comunicado casos ADS 46,XX malformativos en la neurofibromatosis de von Recklinghausen y en el síndrome de Silver-Russell.

ADS CON CARIOTIPO 46,XY

Incluyen pacientes con sexos genético y gonadal masculinos y genitales externos al nacer totalmente femeninos o parcialmente masculinizados. El cuadro se debe a la secreción o la acción insuficiente o nula de una o varias de las hormonas que intervienen en la diferenciación masculina de los genitales. Su fenotipo no es característico para ninguna de las entidades que lo componen y depende del grado de la anomalía y de su cronología durante la vida fetal.

La tabla 21-9 presenta la clasificación actual de las ADS con cariotipo 46,XY (anteriormente seudohermafroditismo masculino).

Tabla 21-9 Etiología de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY

Anomalías del desarrollo gonadal (testículo)
- Disgenesia gonadal completa o parcial
- Genes *DMRT1* y *DMRT2*
- Gen *WNT4*
- Gen *DAX1*
- Gen *SRY*
- Gen *WT1*
- Gen *SOX9*
- Gen *SF1* o *NR5A1*
- Gen *MAMLD1 (CXOrf6)*
- Gen *GATA4*
- Gen *CBX2*
- Genes *DHH, ATRX, ARX, TSPYL1*
- Quimera ovotesticular
- Regresión testicular

Anomalías de la síntesis o de la acción de los andrógenos
- Mutaciones gen *LH-β* (síntesis de LH anómala)
- Mutaciones gen *LHCGR* (aplasia o hipoplasia de las células de Leydig)
- Déficits enzimáticos en la biosíntesis de testosterona:
  - Afectan suprarrenales y testículos:
    - Mutaciones gen 7-dehidro-colesterol desmolasa (síndrome de Smith-Lemli-Opitz)
    - Mutaciones gen *StAR*
    - Mutaciones gen colesterol-desmolasa
    - Mutaciones 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (gen *HSD3B2*)
    - Mutaciones P450 óxido-reductasa (gen *POR*)
    - Mutaciones 17-α-hidroxilasa (gen *CYP17A1*)
  - Afectan sólo testículos:
    - Mutaciones 17,20-desmolasa (gen *CYP17A1*)
    - Mutaciones 17-ceto-reductasa (gen *HSD17B3*)
    - Anomalías en la acción de los andrógenos:
  - Déficit de 5-α-reductasa (gen *SRD5A2*)
  - Insensibilidad a los andrógenos (gen *AR*)
  - Yatrogenia materna o contaminantes ambientales

Anomalías en la síntesis o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller (ADS 46,XY interno)
- Déficit de hormona antimülleriana (mutaciones gen *AMH*)
- Resistencia a la hormona antimülleriana (gen *AMHR*)

Otros
- Síndromes malformativos que asocian anomalías del desarrollo genital:
  - Anomalías cloacales
  - Síndrome de Robinow
  - Síndrome de Aarskog
  - Síndrome pie-mano-genital
- Hipospadias aislado
- Criptorquidia

Anomalías del desarrollo gonadal (testículo)

Disgenesias gonadales 46,XY completa o parcial

Sólo se hará referencia a las disgenesias gonadales puras causantes de una ADS, que se manifieste al nacer por un estado intersexual. En este apartado se incluyen los casos de sexo genético masculino 46,XY con gónadas disgenéticas en mayor o menor grado, pero cuya diferenciación sólo presenta estructuras testiculares. Los genitales internos y externos no están totalmente virilizados y suelen existir estructuras müllerianas en los internos. El aspecto de los genitales externos puede ser desde completamente femenino hasta masculino, con sólo un grado mínimo de ambigüedad en forma de hipospadias escrotal.

Las formas de disgenesia testicular pura 46,XY con genitales externos femeninos se denominaban clásicamente *síndrome de Swyer*. Existen casos familiares en los que el grado de disgenesia gonadal y el de ambigüedad de los genitales externos son variables. En ocasiones se ha descrito una herencia ligada al cromosoma X con alguna anomalía en uno o más de los genes que intervienen en la diferenciación de la gónada primitiva en testículo.

En algunos pacientes con síndrome de Swyer con disgenesia gonadal pura 46,XY, el gen *SRY* está delecionado o presenta mutaciones en su estructura (OMIM 480000). Existen varios síndromes que, en el sexo masculino, se acompañan de disgenesia testicular y, por tanto, de ADS con cariotipo 46,XY en los que se detectan anomalías monogénicas o cromosómicas (tablas 21-10 y 21-11): la *displasia campomélica* por mutación del gen para el factor de transcripción *SOX-9* (OMIM 114290), el *síndrome de Denys-Drash* con o sin tumor de Wilms por mutaciones

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 21-10 Hallazgos bioquímicos en los déficits enzimáticos de la esteroidogénesis responsables de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY

DÉFICIT ENZIMÁTICO	ESTEROIDES URINARIOS	MINERALOCORTICOIDES Y PRECURSORES PLASMÁTICOS	ARP	ACTH	GLUCOCORTICOIDES Y ESTRÓGENOS PLASMÁTICOS	ANDRÓGENOS Y PRECURSORES PLASMÁTICOS
Colesterol- desmolasa Proteína StAR	17-KS (↓) P-diol (↓) P-triol (↓)	ALDO (↓)	(↑)	(↑)	P (↓) 17-OHP (↓) Cortisol (↓)	DHEA y Δ4 (↓) T (↓) E1 y E2 (↓)
3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa con pérdida de sal	17-KS (↑) P-triol (N/ ↓)	ALDO (↓)	(↑)	(↑)	17-OHPreg (↑) 17-OHP (N/ ↓) Cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↑) Δ4 y T (↓) E1 y E2 (↓)
3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa sin pérdida de sal	17-KS (↑) P-triol (N/ ↓)	ALDO (N)	(N)	(↑)	17-OHPreg (↑) 17-OHP (N /↓) Cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↑) Δ4 y T (↓) E1 y E2 (↓)
P450-óxido-reductasa (POR)	17-KS (↓)	DOCA (↑/N) Corticosterona (↑/N) ALDO (↓/N)	(↓/N)	(↑)	P (↑) 17-OHP (N/ ↑) Cortisol (↓/N)	DHEA y DHEA-S (↓) Δ4 y T (↓) E1 y E2 (↓)
17-α-hidroxilasa	17-KS (↓) P-diol (↑) P-triol (↑)	DOCA (↑) Corticosterona (↑) ALDO (↓)	(↓)	(↑)	P (↑) 17-OHP (↓) Cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↓) Δ4 y T (↓) E1 y E2 (↓)
17,20-liasa	17-KS (N/↓) P-diol (N) P-triol (N)	(N)	(N)	(N)	Preg y 17-OHPreg (↑) P (N) y 17-OHP (N/ ↑) Cortisol (N)	DHEA y DHEA-S (↓) Δ4 y T (↓) E1 y E2 (↓)
17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa	17-KS (↑) P-diol (N) P-triol (N)	(N)	(N)	(N)	(N)	DHEA (N /↑) Δ4 y E1 (↑) T y E2 (↓)

(↑): elevado; (↓): disminuido; Δ4: androstendiona; ALDO: aldosterona; ARP: actividad renina plasmática; DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; DOCA: desoxicorticosterona; E1: estrona; E2: estradiol; 17-KS: 17-cetosteroides; (N): normal; 17-OHP: 17-OH-progesterona; 17-OHPreg: 17-OH-pregnenolona; P: progesterona; P-diol: pregnandiol; P-triol: pregnantriol; T: testosterona.

en el gen *WT-1* (OMIM 607102), pacientes con duplicación de un fragmento de Xp21 que incluye el *locus* DSS en el que está incluido el gen *DAX-1* (OMIM 300018), las mutaciones en el gen *SF1* (*NR5A1*, OMIM 184757) que provocan déficit global de esteroidogénesis testicular que puede acompañarse o no de deficiencia de esteroidogénesis suprarrenal y de deficiencia de secreción de gonadotropinas. Las mutaciones en el gen *MAMLD1 (CXOrf6)* (OMIM 300120) se asocian a hipospadias, y la secreción de testosterona posnatal es normal (se especula que existió una deficiencia fetal); las mutaciones en *GATA4* (OMIM 600576) se asocian a cardiopatía congénita y ambigüedad genital (hipospadias); las mutaciones inactivadoras de *CBX2* (OMIM 602770) provocan el desarrollo de ovarios en un sujeto 46,XY. Se han descrito mutaciones en el gen *DHH* (OMIM 605423) que provocan disgenesia testicular acompañada de neuropatía minifascicular. Las mutaciones en el gen *ARX* (OMIM 300382) también provocan disgenesia testicular acompañada de un síndrome espástico y retraso psicomotor, mutaciones en el gen *TSPYL1* (OMIM 604714) provocan disgenesia testicular y muerte súbita infantil, las deleciones en 9p24.3 (gen *DMRT1*, OMIM 602424) y en Xq13.3 (gen *ATRX*, OMIM 300032) provocan disgenesia testicular en el marco de síndromes caracterizados por retardo psicomotor en el primer caso y α-talasemia y retardo mental en el segundo. Las duplicaciones en 1q35 a cuyo nivel se halla el gen (*WNT4*, OMIM 603490) han sido señaladas como posible causa de disgenesia testicular.

El tratamiento requiere una asignación rápida del sexo civil que sea lo más acorde posible con la potencial capacidad funcional de los genitales externos. Cuando estos presentan pocas posibilidades de ser transformados en masculinos, es mejor asignar el sexo femenino y proceder a una reconstrucción femenina, una extirpación de las gónadas disgenéticas y una vaginoplastia después de la edad puberal.

A partir de la edad puberal se requerirá la administración de esteroides sexuales sustitutivos según el sexo civil escogido: testosterona en forma de preparado *dépôt* de administración quincenal o mensual o estradiol y progestágenos (inicio con etinilestradiol a dosis muy bajas de 0,1 μg/kg de peso cada 24 h o estrógenos conjugados a dosis de 0,3 mg/24 h los primeros 6 meses, para aumentar a 0,625 mg/24 h después, y progestágenos, que se inician 6-12 meses después de comenzar con los estrógenos y se administran entre los días 11 y 21 de cada ciclo de 21 días de administración de estrógenos, seguidos de 9 días sin tratamiento).

Quimera ovotesticular con cariotipo 46,XY

Ya se ha mencionado que los quimerismos ovotesticulares (presencia simultánea en una o ambas gónadas de tejidos testicular y ovárico con diferenciación normal) pueden comportar cariotipos en mosaico o 46,XX o 46,XY; el más frecuente es el 46,XX. Su denominación clásica ha sido «hermafroditismo verdadero».

Regresión testicular con cariotipo 46,XY

La anorquia en pacientes con cariotipo 46,XY suele presentarse con genitales externos normalmente virilizados; se observan únicamente unas bolsas escrotales poco desarrolladas y sin restos gonadales. Al ser la virilización de genitales externos normal se cree que la función testicular fetal fue normal, desapareciendo ulteriormente las gónadas por mecanismos desconocidos. En escasos pacientes se han descrito mutaciones en heterocigosis en el gen *NR5A1 (SF1)* (OMIM 184757).

Anomalías de la síntesis o de la acción de los andrógenos

En estas entidades, la secreción de testosterona por el testículo es insuficiente y ha provocado una virilización nula o incompleta de los genitales externos durante la vida fetal o la acción de los andrógenos es insuficiente o nula. La secreción del factor inhibidor de los conductos de Müller ha sido normal, por lo que no existen restos müllerianos en los genitales internos, excepto los dos tercios inferiores de la vagina, de diferenciación conjunta con la de los genitales externos.

Síntesis de LH anómala (mutaciones en el gen LH-β, OMIM 152780)

Existe un solo caso publicado por secreción de LH anómala por la hipófisis fetal.

Aplasia o hipoplasia de células de Leydig por mutaciones en el gen LHCG-R

Se han descrito una cuarentena de casos de este síndrome, también denominado insensibilidad de las células de Leydig a la LH. Cursa con

Tabla 21-11 **Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas**

ANOMALÍA	GEN	OMIM 5	ÚTERO	AFECCIÓN SUPRARRENAL	ANOMALÍAS ASOCIADAS	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO
ADS con cariotipo 46,XX por anomalías del desarrollo ovárico						
Translocación SRY	*SRY*	480000	+ / –	–	–	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
Duplicación SOX9	*SOX9*	114290	+ / –	–	–	Respuesta a HCG (↑ andrógenos
Hiperqueratosis palmoplantar en varones 46,XX	*RSPO1*	610644	+ / –	–	Hiperqueratosis palmoplantar carcinomas	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
ADS con cariotipo 46,XX por exceso de andrógenos						
Déficit 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2	*HSD3B2*	201810	+	+	Virilización parcial por conversión periférica de DHEA	↑ ACTH ↑ Cociente Δ_5/Δ_4 Déficit mineralocorticoides +/–
Déficit de 21-α-hidroxilasa	*CYP21A2*	201910	+	+	Virilización precoz	↑ ACTH, ↑ 17-OHP Déficit mineralocorticoides +/–
Déficit de 11-β-hidroxilasa	*CYP11B1*	202010	+	+	Virilización precoz, hipertensión por ↑ DOCA, pero normotensión o pérdida de sal en el lactante	↑ ACTH, ↑ DOCA, ↑ 11-desoxicortisol
Déficit de P450-óxido-reductasa	*POR*	124015	+	+	Síndrome de Antley-Bixler, craniosinostosis (+/–)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de 17-α-hidroxilasa/17, 20-desmolasa, pérdida salina poco frecuente
Déficit de aromatasa	*CYP19A1*	107910	+	–	Virilización materna, ausencia desarrollo mamario, ovarios poliquísticos, retardo maduración ósea	↑ Δ_4, ↑ T ↓ Estrógenos ↑ FSH/LH
Resistencia a glucocorticoides	*GRα* (*NR3C1*)	138040	+	–	Hipertensión	↑ ACTH, 17-OHP, cortisol, mineralocorticoides y andrógenos No supresión por dexametasona
ADS con cariotipo mosaico 46,X/46,XY						
Disgenesia gonadal mixta	–		+/–	–	Características de síndrome de Turner (+/–)	–
ADS con cariotipo 46,XY por anomalías del desarrollo testicular (disgenesia gonadal)						
WAGR, síndromes de Denys-Drash y de Frasier	*WT1*	607102	+ / –	–	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales	Proteinuria
Steroidogenic factor1	*NR5A1*	184757	+ / –	+ / –	Hipogonadismo hipogonadotropo parcial (+/–)	Déficit de biosíntesis de andrógenos, déficit de biosíntesis suprarrenal (+/–)
SRY	*SRY*	480000	+ / –	–	–	–
SOX9	*SOX9*	114290	+ / –	–	Displasia campomélica	–
Hipospadias	*MAMLD1* (*CXOrf6*)	300120 300758	–	–	–	T posnatal normal (deficiencia fetal)
GATA4	*GATA4*	600576	–	–	Cardopatía congénita	Déficit de T
Ovarios en 46,XY	*CBX2*	602770	+	–	–	LH N, ↑ FSH AMH indetectable
Desert hedgehog	*DHH*	605423	+	–	Neuropatía minifascicular (+/–)	–
Lisencefalia ligada al X	*ARX*	300382	–	–	Lisencefalia, epilepsia	–
Síndrome SIDDT	*TSPYL1*	604714	–	–	Muerte súbita infantil	–
Deleción 9p24.3	*DMRT1*	602424	+ / –	–	Retardo mental	–
Deleción Xq13.3	*ATRX*	300032	–	–	Retardo mental, α-talasemia	–
Duplicación Xp21	*DAX1*	300018	+ / –	–	–	–
Duplicación 1q35	*WNT4* (?)	603490	+ / –	–	–	–

(Continúa)

Tabla 21-11 **Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas *(cont.)***

ANOMALÍA	GEN	OMIM 5	ÚTERO	AFECCIÓN SUPRARRENAL	ANOMALÍAS ASOCIADAS	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO
ADS con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción de andrógenos						
LH anómala	*LHβ*	152780	–	–	LH bioinactiva	Déficit andrógenos testiculares Respuesta a HCG
Insensibilidad a la LH/CG	*LHCGR*	152790	–	–	Aplasia/ hipoplasia de células de Leydig	Déficit andrógenos testiculares ↑ LH No respuesta o ↓ respuesta HCG
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	*DHCR7*	602858	–	+ / –	Facies tosca, sindactilia pie, retraso psicomotor, anomalías cardíacas y viscerales	↑ 7-dehidro-colesterol
Hiperplasia suprarrenal lipoidea	*STAR*	600617	–	+	Acúmulo lípidos suprarrenales, fallo puberal	Déficit de todos los esteroides (suprarrenales y gonadales) ↑ ACTH
Déficit de colesterol desmolasa	*CYP11A1*	118485	–	+	Fallo puberal	Déficit de todos los esteroides (suprarrenales y gonadales)
Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa	*HSD3B2*	201810	–	+	Fallo puberal	↑ Cociente Δ_5/Δ_4 Déficit mineralocorticoides (+/–) ↑ACTH
Déficit de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa	*CYP17A1*	202110	–	+	Hipertensión por ↑ DOCA (excepto en déficit aislado de 17,20-desmolasa) Fallo puberal	↑ Pregnenolona, progesterona, DOCA ↓ Esteroides 17-hidroxilados (17-OHP, Δ_4, cortisol) Déficit andrógenos suprarrenales y gonadales ↑ LH, ACTH
Déficit de P450-óxido-reductasa	*POR*	124015	–	+	Síndrome de Antley-Bixler, craniosinostosis (+/–)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa, pérdida salina poco frecuente
Déficit de 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 3 (17-ceto-reductasa)	*HSD17B3*	605573	–	–	Virilización parcial durante pubertad	↓ Cociente testosterona/Δ_4 (<0,6)
Déficit de 5-α-reductasa tipo 2	*SRD5A2*	607306	–	–	Virilización parcial durante pubertad	↑ Cociente testosterona/DHT (>20, test HCG)
Resistencia a andrógenos	*AR*	313700	–	–	–	Aumento variable de testosterona y LH/FSH
ADS con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller u hormona antimülleriana						
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	*AMH* o *MIF*	600957	+	–	Criptorquidia	↓AMH
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	*AMHR*	600956	+	–	Criptorquidia	↑AMH

Δ_4: androstendiona; Δ_5/Δ_4: cociente entre los esteroides delta-5 (comprenden: dehidroepiandrosterona, pregnenolona y 17-OH-pregnenolona) y los esteroides delta-4 (comprenden: androstendiona, progesterona y 17-OH-progesterona); ACTH: hormona adrenocorticotropa *(adrenocorticotropin hormone);* AMH: hormona antimülleriana *(anti-Müllerian hormone);* DHT: dihidrotestosterona; DOCA: desoxicorticosterona; FSH: gonadotropina foliculoestimulante *(follicle stimulating hormone);* HCG: gonadotropina coriónica *(human chorionic gonadotropin);* LH: gonadotropina luteoestimulante *(luteostimulating hormone);* 17-OHP: 17-OH-progesterona; T: testosterona.

secreción nula o insuficiente de testosterona y se produce por mutación del gen del receptor de LH/CG (OMIM 152790). El sexo genético es 46,XY, las gónadas son testículos, generalmente intraabdominales, en cuyo intersticio existen células fibroblásticas indiferenciadas y escasas células de Leydig, y los túbulos presentan una disminución o ausencia de células germinales a causa del déficit de testosterona. El epidídimo y los conductos deferentes están presentes. Los genitales externos pueden ser completamente femeninos en los casos de aplasia total de células de Leydig (es importante entonces el diagnóstico diferencial con la feminización testicular completa), y algún caso descrito como hipoplasia de células de Leydig se ha presentado como un hipospadias escrotal. Algunos autores clasifican dentro de esta entidad ciertos casos de hipogonadismo masculino con infertilidad, sin ambigüedad de los genitales externos, en los que ha podido demostrarse *in vitro* una disminución de receptores específicos para la LH en el tejido intersticial testicular.

Cursa con ausencia o disminución de testosterona, en condiciones basales y bajo estímulo con HCG. Deben descartarse los déficits enzimáticos de la esteroidogénesis testicular. En el adulto con gónadas, la LH está muy elevada y la FSH es normal; *in vitro* hay una disminución o ausencia de unión para la LH en las células del tejido intersticial. Las células de Leydig están ausentes o muy disminuidas.

El tratamiento depende de la edad y de la intensidad del déficit de testosterona. La mayoría de los casos son de sexo civil femenino, han sufrido la extirpación de las gónadas, sus genitales externos son femeninos y toman hormonas feminizantes.

Déficits enzimáticos en la biosíntesis de la testosterona

El déficit de cualquiera de las enzimas necesarias para la síntesis de la testosterona en las células de Leydig (v. fig. 21-3) ocasiona una secreción insuficiente de la hormona que provoca, durante la vida fetal, una virilización nula o incompleta de los genitales internos (derivados de los conductos de Wolff exclusivamente) y de los genitales externos. Todos los déficits enzimáticos se han descrito clínica, bioquímica y molecularmente. Los seis primeros déficits (7-dehidrocolesterol desmolasa, StAR, 20,22-desmolasa, 3-β-OHSD, P450 óxido-reductasa y 17-α-hidroxilasa) afectan a la biosíntesis de glucocorticoides suprarrenales y testiculares, mientras que los dos últimos (déficit de 17,20-desmolasa o liasa y de 17-ceto-reductasa) sólo afectan a la esteroidogénesis testicular (v. fig. 21-3 y tabla 21-9).

En la tabla 21-10 se resumen los hallazgos bioquímicos más importantes para cada uno de estos déficits enzimáticos. El diagnóstico se establece ante un paciente con genitales externos ambiguos, cariotipo 46,XY y gónadas testiculares con anomalías variables del intersticio (hiperplasia de células de Leydig) y del túbulo (disminución del índice de fertilidad tubular). Las concentraciones plasmáticas de testosterona están disminuidas (en condiciones basales o bajo el estímulo de HCG) y las de los precursores situados antes del déficit enzimático, aumentadas. Se han clonado los genes implicados y se han detectado mutaciones en todos ellos.

Déficit de 7-deshidrocolesterol reductasa

El *síndrome de Smith-Lemli-Opitz* se produce por un defecto en la biosíntesis del colesterol que provoca, entre otras anomalías, déficit de testosterona y, por tanto, un ADS con cariotipo 46,XY. Se debe a mutaciones en el gen de la 7-dehidrocolesterol reductasa *(DHCR7)* (OMIM 602858).

Déficit de proteína StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) y déficit de 20,22-desmolasa

El déficit de transformación del colesterol en pregnenolona (v. fig. 21-3) provoca una deficiencia global de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales (v. tabla 21-11). Afecta por igual a ambos sexos en cuanto a la insuficiencia suprarrenal y a la insuficiencia gonadal, pero sólo en el sexo masculino provoca ambigüedad sexual (OMIM 201710). Se debe a mutaciones en el gen para la proteína *StAR* (OMIM 600617) o a mutaciones en el gen *CYP11A1* de la 20,22-desmolasa (OMIM 118485).

Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa

Provoca una hiperplasia suprarrenal congénita en ambos sexos que, en su forma clásica y grave, se manifiesta por un déficit de cortisol y de aldosterona (v. tablas 21-8 y 21-10). En las mujeres provoca, por exceso de DHEA y su sulfato, un ADS 46,XX y, en los varones, un ADS 46,XY por la síntesis testicular insuficiente de testosterona. Su forma clásica es poco frecuente, pero existen formas no clásicas, leves o tardías que producen androgenización en las mujeres. Se hereda de forma autosómica recesiva y se debe a mutaciones en el gen *HSD3B2* (OMIM 201810).

Déficit de P450 óxido-reductasa

El déficit de esta flavoproteína donadora de electrones para las enzimas microsomales P450 por mutaciones del gen *POR* (OMIM 124015) ha sido mencionado previamente y provoca un déficit de las actividades 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa y de 21-hidroxilasa. En el sexo genético y gonadal masculino provoca una hiperplasia suprarrenal congénita y un déficit de síntesis de testosterona y por tanto un ADS 46,XY.

Déficit de 17-β-hidroxilasa

Causa en ambos sexos deficiencia de cortisol, exceso de precursores de la aldosterona (DOCA y corticosterona), responsables de hipertensión e hipopotasemia, y déficit de esteroides sexuales (v. tabla 21-10). El déficit testicular de testosterona puede ser tan intenso que se manifieste por un ADS 46,XY con fenotipo totalmente femenino. El gen que codifica la enzima 17-β-hidroxilasa *(P450C17)* se ha hallado en el cromosoma 10 *(CYP17)*. Se han descrito diversas mutaciones en pacientes afectados, así como con casos combinados de déficit de actividad 17-β-hidroxilasa y 17,20-desmolasa o liasa (OMIM 202110).

Déficit de 17,20-desmolasa o liasa

Es excepcional, no afecta a la biosíntesis suprarrenal y se debe a mutaciones en el gen *CYP17* (OMIM 202110). El déficit de testosterona provoca un ADS 46,XY.

Déficit de 17-ceto-reductasa o 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa

Es el déficit enzimático testicular más frecuente y no afecta a la esteroidogénesis suprarrenal. La deficiencia de testosterona provoca un ADS 46,XY con ambigüedad variable de los genitales externos al nacer. Si no se han extirpado los testículos, el aumento de LH durante la pubertad provoca un aumento de la síntesis de testosterona que puede producir una virilización casi normal del fenotipo de la paciente con sexo civil femenino. Las alteraciones hormonales características de este síndrome se indican en la tabla 21-10. Se han hallado mutaciones en el gen para la isoenzima tipo III *(HSD17B3)* localizado en el cromosoma 17 (OMIM 605573).

Anomalías en la acción de los andrógenos

Los conductos de Wolff se diferencian en el feto masculino por la acción local, directa, de la testosterona; para la interacción con el genoma es necesaria la presencia de receptores específicos para dicha hormona, mientras que en la próstata y los genitales externos la testosterona se transforma en DHT, para la que los receptores poseen mayor afinidad. El metabolismo de la testosterona a DHT tiene lugar por acción de la enzima 5-α-reductasa, localizada en las células diana para los andrógenos. Las dos anomalías por ahora descritas en la acción androgénica son los déficits de 5-α-reductasa y de receptores para los andrógenos, también denominado insensibilidad o resistencia a los andrógenos.

Déficit de 5-α-reductasa (gen SRD5A2)

El cuadro clínico revela las consecuencias que el déficit de DHT ocasiona en los tejidos diana para los andrógenos. Los recién nacidos suelen presentar ambigüedad importante de los genitales externos: pene pequeño o hipertrofia de clítoris, hipospadias perineoescrotal, orificio vaginal separado del meato urinario pero vagina muy pequeña, bolsas escrotales poco desarrolladas y testículos criptorquídicos, en el conducto inguinal o intraabdominales. Los derivados de los conductos de Wolff (epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales) se han diferenciado normalmente, pero no existe próstata. Al llegar a la pubertad, el aumento de testosterona provoca una virilización importante de los genitales externos. Los caracteres sexuales secundarios dependientes de la testosterona se manifiestan (desarrollo muscular y falta de desarrollo mamario), pero los dependientes de DHT son escasos (acné, vello corporal y facial, cambio de voz).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En el adulto, la histología testicular suele mostrar alteraciones similares a las presentadas por los testes criptorquídicos y a veces existe hiperplasia de las células de Leydig. La espermatogénesis suele estar detenida en el estadio de espermátide. El diagnóstico hormonal requiere dosificaciones en sangre y orina y estudios *in vitro* de la actividad de la enzima en la piel genital o en fibroblastos obtenidos a partir de ella. En los niños prepuberales (después de los 3-4 meses de vida), después de la estimulación con HCG, las concentraciones de los precursores de testosterona y de esta son normales, mientras que el metabolito DHT puede estar disminuido. El cociente testosterona/DHT se halla aumentado en la mayoría de los pacientes. Es interesante señalar que este cociente es inferior en el recién nacido y el lactante normales y que aumenta progresivamente a lo largo de los 3-4 primeros meses de vida. En plasma están disminuidas las concentraciones de glucurónido de 5-α-androstanodiol, metabolito de la DHT.

Algunos autores recomiendan calcular el cociente etiocolanolona/androsterona en orina para el diagnóstico del déficit de 5-α-reductasa. Existe una disminución de los metabolitos 5-α-reducidos de la testosterona (5-α-androsterona) frente a un aumento de los 5-β-reducidos (5-β-etiocolanolona), es decir, un incremento del cociente etiocolanolona/androsterona. Sin embargo, actualmente, en muy pocos laboratorios se realiza este tipo de determinaciones. Por último, los estudios *in vitro* deben demostrar una disminución significativa en el metabolismo de la testosterona a DHT y a 5-α-androstanodiol. Estas determinaciones pueden realizarse en piel genital fresca o en fibroblastos obtenidos a partir de ella. También se han descrito disminuciones de la actividad 5-α-reductasa en la insensibilidad para los andrógenos. Ello complica el diagnóstico diferencial bioquímico entre el déficit de 5-α-reductasa primario como causa del seudohermafroditismo masculino de la ADS 46,XY y un posible déficit secundario a la insensibilidad a los andrógenos. Si bien la clínica permite a menudo llegar al diagnóstico diferencial, las formas incompletas de insensibilidad a los andrógenos pueden plantear arduos problemas de diagnóstico etiológico.

Se han clonado dos genes para la actividad 5-α-reductasa: tipo I (en el brazo corto del cromosoma 5) y tipo II (en el brazo corto del cromosoma 2). El tipo II se expresa en la próstata y la piel genital, y se han descrito mutaciones en el gen correspondiente en pacientes con el síndrome clínico (*SRD5A2,* OMIM 607306).

En el tratamiento del déficit de 5-α-reductasa es probablemente aconsejable la asignación del sexo civil masculino, la cirugía reconstructora de los genitales y de la criptorquidia y el control de la pubertad masculina. No obstante, es un tema de gran debate y algunos autores han obtenido buenos resultados de adaptación psicosexual tras la extirpación de las gónadas, la adecuación de los genitales externos al sexo femenino y el tratamiento feminizante a partir de la edad puberal.

Insensibilidad a los andrógenos

En su forma extrema o resistencia total constituye el síndrome de Morris o feminización testicular total. Son pacientes con testículos y cariotipo 46,XY, pero cuya feminización es total: los genitales externos son completamente femeninos con vagina, los testes suelen ser intraabdominales o inguinales, el vello pubiano es femenino y escaso, el desarrollo mamario es femenino normal, el vello axilar es escaso y no existe signo alguno de androgenización. Esta descripción corresponde a la forma completa de la anomalía. Existen formas parciales del síndrome, en todos los grados posibles (feminización testicular parcial, síndrome de Reifenstein), e incluso formas menores en las que la manifestación mínima podría ser una ginecomastia a partir de la pubertad o una oligospermia o azoospermia.

La etiología del síndrome es una falta de acción de los andrógenos en su etapa de interacción celular entre su receptor y los genes regulados por ellos. El gen para el receptor androgénico *(AR)* se localiza en los brazos cortos del cromosoma X.

El diagnóstico requiere determinaciones hormonales en sangre e *in vitro* en piel genital o en sus fibroblastos y el estudio del DNA procedente de linfocitos o fibroblastos para el diagnóstico molecular. Las concentraciones de testosterona, en el adulto o en el niño bajo estimulación con HCG, son normales o elevadas y las de sus precursores, normales. Las concentraciones de DHT son normales o algo disminuidas en los casos de déficit secundario de 5-α-reductasa. En el adulto, las gonadotropinas, sobre todo la LH, están elevadas, al igual que el estradiol.

Los estudios *in vitro* demostraron, en fibroblastos de piel genital, una disminución o la ausencia de proteínas con capacidad de unión específica para DHT en algunos casos de insensibilidad total a los andrógenos. El hallazgo de esta anomalía cuantitativa en el receptor para la DHT permite establecer el diagnóstico. Sin embargo, más del 50% de los casos de insensibilidad a los andrógenos no presenta esta anomalía. Se han descrito en fibroblastos de piel genital otras anomalías cualitativas del receptor para la DHT.

La clonación del gen para el receptor androgénico (gen *AR*) permitió la detección de anomalías génicas responsables de las diversas formas del cuadro. Se han descrito deleciones y mutaciones puntuales en pacientes con el síndrome de resistencia total y parcial a los andrógenos, con predominio de las mutaciones puntuales (OMIM 313700). Actualmente debe realizarse el diagnóstico molecular para poder establecer un pronóstico de respuesta a los andrógenos y estudiar el consejo genético en familias portadoras. También es posible realizar el diagnóstico prenatal.

En el tratamiento de las formas totales y parciales con ambigüedad de los genitales externos es aconsejable la asignación del sexo civil femenino, la extirpación de los testículos y la feminización de la paciente con tratamiento hormonal.

Yatrogenia materna y contaminantes ambientales

La administración de progestágenos durante el primer trimestre de la gestación se ha citado como causa de hipospadias en recién nacidos 46,XY; sin embargo, la relación causa-efecto no se ha establecido. Sí se ha comprobado que la administración de dietilestilbestrol durante el primer trimestre del embarazo provoca en el feto masculino inhibición de la virilización de los genitales externos y anomalías en la estructura testicular. Algunos antiandrógenos, como el acetato de ciproterona, pueden también provocar inhibición de la virilización del feto masculino.

Los pesticidas se incriminan, por su composición que incluye sustancias con actividad estrogénica y también genotóxica, en un aumento de incidencia de malformaciones genitales (hipospadias y criptorquidia) en los individuos 46,XY, así como en la disminución progresiva del recuento de espermatozoides en el adulto. Estas sustancias actuarían disminuyendo la secreción testicular de andrógenos o interfiriendo su acción.

Anomalías de la síntesis o de la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller

Se deben al déficit de secreción o de acción de este factor, durante la fase de la vida fetal en la que actúa. Como consecuencia, quedan restos müllerianos, en forma de útero y trompas. En síndromes anteriormente descritos (disgenesia gonadal pura 46,XY, disgenesia gonadal mixta y ADS 46,XY disgenético) también existen restos müllerianos, pero en este, también denominado ADS 46,XY interno o hernia uterina inguinal en varones, la ambigüedad genital sólo afecta a los órganos internos. Además, la mayoría de los pacientes presenta una criptorquidia unilateral o bilateral.

El diagnóstico es a menudo casual, en el curso de una intervención quirúrgica por criptorquidia de uno o de ambos testículos o por hernia inguinal. En una proporción considerable de casos, el descenso testicular es difícil o imposible y se debe extirpar la gónada. Si es posible, se practica un autotrasplante testicular por microcirugía.

El gen que codifica la síntesis de factor inhibidor de los conductos de Müller (gen *AMH*) se localiza en el cromosoma 19. Se han descrito diversas mutaciones en pacientes con este síndrome y concentraciones indetectables del factor (OMIM 600957). También pueden causar el síndrome mutaciones del gen para el receptor del factor inhibidor *(AMHR2),* en el brazo largo del cromosoma 12 (OMIM 600956).

Otros tipos de ADS 46,XY

Síndromes malformativos con anomalías del desarrollo genital

Diferentes síndromes polimalformativos se acompañan en ocasiones de malformaciones genitales, en general hipospadias con criptorquidia o sin esta; entre ellos se hallan las anomalías cloacales complejas,

el *síndrome de Robinow* (OMIM 180700), el *síndrome de Aarskog* (OMIM 305400 y OMIM 300546) y el *síndrome pie-mano-genital* (OMIM 142959), entre otros.

Hipospadias aislado

El abocamiento anómalo del meato urinario, en todas las posiciones, manifiesta que el proceso de morfogénesis de la uretra ha sido incompleto durante la vida fetal. Se asocia a cualquiera de los distintos tipos de ADS 46,XY que se han descrito. Cuando no se asocia a ningún síndrome identificable fenotípicamente, por la clínica y la bioquímica o molecularmente (gen afectado) se denomina hipospadias aislado. Existen casos familiares, por lo que se hipotetiza que otros genes, probablemente relacionados con proteínas que intervienen en la morfogénesis, pueden estar afectados. Entre ellos se comienzan a describir genes candidatos como *CXorf6* (OMIM 300120), *HOXA4, HOXB6, BMP4, BMP7, FGFR2, FGF8* y *FGF10*.

Criptorquidia aislada

Poco se conoce sobre la regulación del descenso de las gónadas masculinas a las bolsas escrotales durante la vida fetal. Entre los reguladores intervienen los andrógenos y el factor inhibidor de los conductos de Müller, y más recientemente se han identificado los genes (OMIM 219050) del factor insulinoide 3 (*INSL3*, OMIM-146738) y el gen *LGR8* (OMIM606655) como otros candidatos, pues se han encontrado mutaciones inactivadoras en pacientes con criptorquidia aislada.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO DE LOS ESTADOS INTERSEXUALES

La tabla 21-11 presenta las causas monogénicas y cromosómicas conocidas responsables de los distintos tipos de anomalías de la diferenciación sexual (ADS). En la figura 21-4 se muestran las orientaciones diagnósticas más frecuentes en función de las exploraciones sucesivas reservadas para un paciente con ambigüedad sexual.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Audí L, Fernández-Cancio M, Torán N, Piró C, Martínez-Mora J. Anomalías de la diferenciación sexual. En: Pombo M, edit. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2009; 583-609.

Audí L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, Andaluz P, Torán N, Piró C et al. Novel (60%) and Recurrent (40%) Androgen Receptor Gene Mutations in a Series of 59 Patients with a 46,XY Disorder of Sex Development. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1876-1888.

Fernández-Cancio M, Audí L, Andaluz P, Torán N, Piró C, Albisu M et al. SRD5A2 gene mutations and polymorphisms in Spanish 46,XY patients with a disorder of sex differentiation. Int J Androl 2011; Dec;34(6 Pt 2):e526-35.

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement of intersex disorders. Arch Dis Child 2006; 91: 554-563.

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). En: National Center for Biotechnology Information (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/).

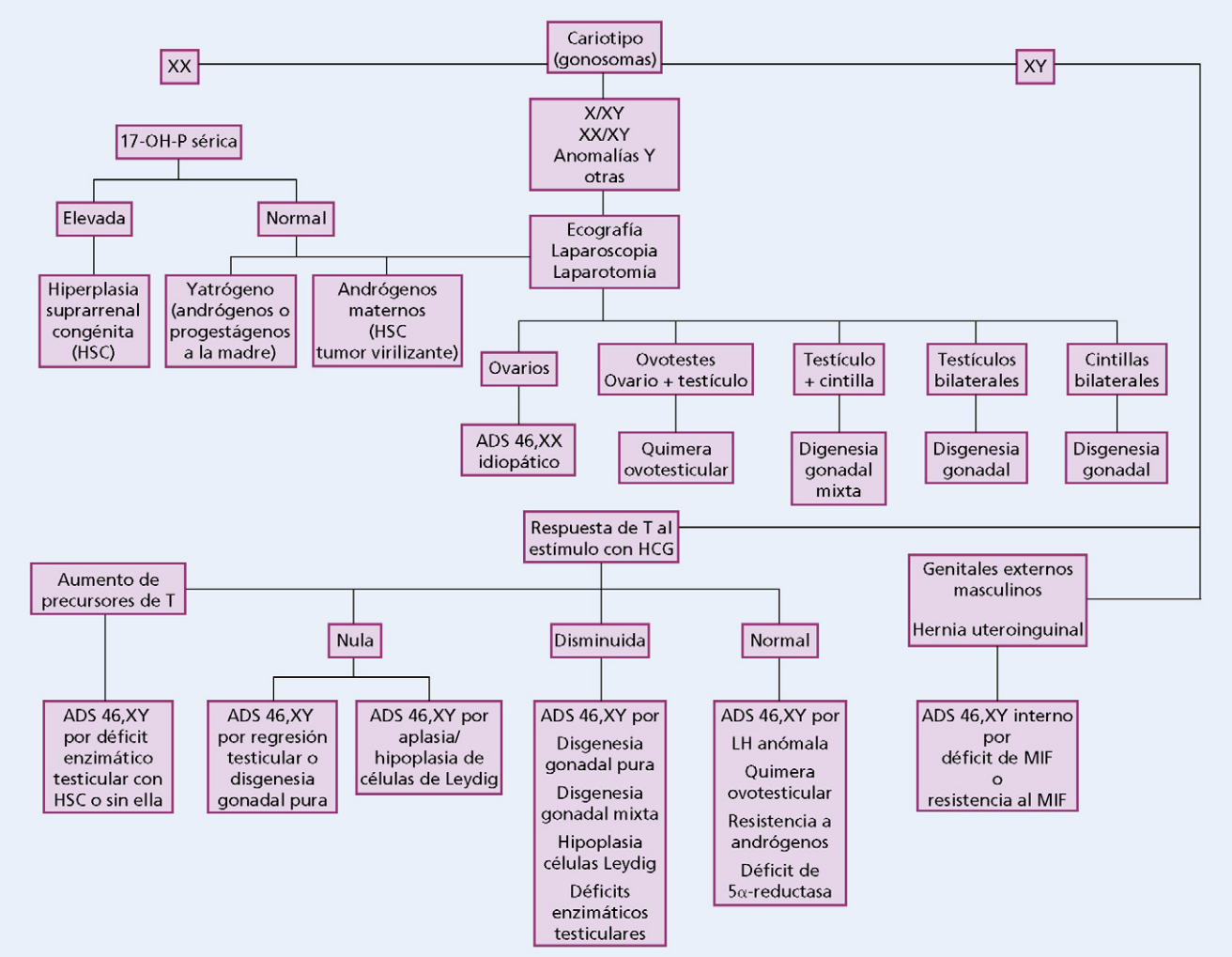


Figura 21-4 Enfoque diagnóstico de los estados intersexuales o anomalías de la diferenciación sexual (ADS). HCG: gonadotropina coriónica; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; LH: hormona luteoestimulante; MIF: factor inhibidor de los conductos de Müller; 17-OH-P: 17-hidroxiprogesterona; T: testosterona.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

HIRSUTISMO*

CONCEPTO

El hirsutismo es una afección propia de la mujer y se define como un exceso de pelo terminal, grueso y pigmentado, distribuido según el patrón masculino adulto. Esta distribución lo distingue de la hipertricosis, caracterizada por el aumento de vello fino, distribuido por toda la superficie corporal. El hirsutismo, junto con el acné y la calvicie, son manifestaciones cutáneas del efecto aumentado de los andrógenos sobre el folículo piloso. Por el contrario, la hipertricosis no está mediada por los andrógenos y suele ser familiar o secundaria a tratamientos farmacológicos o a alteraciones metabólicas.

PATOGENIA

El hirsutismo se debe a alteraciones androgénicas que pueden responder a dos mecanismos patogénicos: un exceso de andrógenos libres circulantes (hiperandrogenismo) y una mayor sensibilidad de los folículos pilosos a los andrógenos.

El hiperandrogenismo, demostrable en el 90% de los casos de hirsutismo, puede ser debido a un aumento de la producción androgénica (ovárica y/o suprarrenal) o a una disminución de la concentración de las proteínas de transporte plasmático de los andrógenos (*sex hormone binding globulin*, SHBG y albúmina), lo que aumenta la fracción libre de los mismos, que es la que actúa sobre el folículo piloso. Raramente, el hiperandrogenismo se debe a administración exógena de estas hormonas (tabla 21-12).

ETIOLOGÍA

Hiperandrogenismo ovárico

Entre las entidades patológicas que aumentan la producción ovárica de andrógenos la más común es el síndrome del ovario poliquístico de etiología compleja y que se presenta con trastornos del ciclo menstrual e hiperandrogenismo, por un exceso de producción androgénica en las células de la teca. El hirsutismo aparece entre el 20% y el 70% de los casos, según las series. Esta diferencia se debe a las distintas etnias estudiadas (es menos frecuente entre razas orientales) y a los diferentes criterios (clínicos, morfológicos y funcionales) utilizados en el diagnóstico.

Otros procesos ováricos, mucho menos frecuentes, que pueden cursar con hirsutismo son los tumores, especialmente los arrenoblastomas y los derivados de las células hiliares, que suelen ser muy virilizantes y cursar con hirsutismo importante. También pueden ser virilizantes los tumores de la granulosa y de la teca, aunque generalmente suelen producir estrógenos, y los tumores de células lipídicas. La hiperplasia de células del hilio es un proceso muy infrecuente, que puede provocar una sobreproducción de testosterona, especialmente en mujeres posmenopáusicas. El embarazo puede ser causa de hirsutismo cuando, por respuesta exagerada a la gonadotropina coriónica humana (HCG) de origen placentario, se hipertrofia el cuerpo lúteo (luteoma). En esta situación, existe aumento en la producción de andrógenos por el luteoma y aparece virilización de la madre y, en ocasiones, del feto. En el embarazo gemelar, al existir una mayor producción de HCG, en ocasiones puede aparecer hiperandrogenismo e hirsutismo.

Hiperandrogenismo suprarrenal

La causa más frecuente de hiperandrogenismo suprarrenal es la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, en su forma no clásica, defecto que presentan entre el 1% y el 10% de las pacientes con hiperandrogenismo. Diversos estudios en pacientes hirsutas demostraron la existencia de alteraciones en la biosíntesis de esteroides, que se etiquetaron como defectos en la actividad de las enzimas 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3-β-OHSD) y 11-β-hidroxilasa (11-β-OHasa). La naturaleza de estas alteraciones es discutida, ya que en los casos en los que se realizó estudio genético de estos defectos enzimáticos, no se demostró el defecto molecular, y se descartó que se tratara de formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita.

*I. Salinas Vert

Tabla 21-12 Causas de hirsutismo

HIPERANDROGENISMO	ENTIDAD
Origen ovárico	Síndrome del ovario poliquístico
	Tumores
	Hiperplasia de células del hilio
	Luteoma
Origen suprarrenal	Déficits enzimáticos esteroidogénesis:
	Déficit 21-hidroxilasa
	Déficit 3-β-OHSD
	Déficit 11-β-OHasa
	Síndrome de Cushing
	Tumores virilizantes
Origen combinado	Hiperinsulinismo
	Obesidad
	Alteraciones funcionales de la esteroidogénesis
Origen exógeno	Fármacos con acción androgénica: anabolizantes, progestágenos, danazol
Otras	Fármacos no androgénicos: hidantoínas, minoxidil, glucocorticoides, diazóxido, ciclosporina
	Hiperprolactinemia
	Acromegalia
	Hirsutismo periférico

11-β-OHasa: 11-β-hidroxilasa; 3-β-OHSD: 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa.

Todo parece orientar a que puede tratarse de trastornos enzimáticos funcionales en los que existiría, además, una disregulación de las actividades 17-hidroxilasa y 17-20-liasa del citocromo P450c17a, enzima limitante de la biosíntesis androgénica, también implicada en la etiología del síndrome del ovario poliquístico. El hiperandrogenismo resultante de estas alteraciones enzimáticas es denominado funcional por algunos autores. Las formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita, los defectos 21-hidroxilasa, 3-β-OHSD y 11-β-OHasa, se diagnostican en la primera infancia y pueden presentar hirsutismo a pesar de recibir tratamiento con gluco- y mineralocorticoides, por la acumulación de precursores y andrógenos.

Los tumores suprarrenales virilizantes son una causa infrecuente de hirsutismo intenso que suele acompañarse de acné. La aparición de otros signos de virilización orienta hacia la presencia de un carcinoma suprarrenal.

El síndrome de Cushing se acompaña casi siempre de hirsutismo. El hipercortisolismo aumenta el crecimiento de todo el pelo corporal, no sólo del sexual. En la enfermedad de Cushing, la ACTH aumenta la producción suprarrenal de andrógenos y en la mayoría de los síndromes de Cushing suprarrenales existe hiperproducción androgénica.

Hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal

La mayoría de las pacientes hirsutas presenta un aumento de andrógenos procedente de ambas glándulas. La hiperproducción suprarrenal de andrógenos en hiperplasias, tumores y síndrome de Cushing se asocia, en ocasiones, a síndrome del ovario poliquístico. Se ha sugerido que la disfunción del ovario sea secundaria a la inhibición de la secreción hipofisaria de gonadotropinas por los andrógenos suprarrenales o por los estrógenos, derivados de su aromatización. Por el contrario, los andrógenos procedentes de la gónada no parecen alterar el funcionalismo de la esteroidogénesis suprarrenal. Por último, la hiperproducción androgénica procedente de ambas glándulas podría responder a mecanismos patogénicos comunes, no bien establecidos, como las alteraciones funcionales de las enzimas de la esteroidogénesis y el hiperinsulinismo.

Hiperinsulinemia y resistencia insulínica

El hiperinsulinismo y la resistencia insulínica se asocian con el síndrome del ovario poliquístico y con hiperandrogenismo suprarrenal de tipo funcional. Además, la insulina disminuye la síntesis hepática de SHBG y aumenta la fracción de andrógenos libres circulantes. En

el ovario, sano o con poliquistosis, la insulina actúa sobre receptores específicos de las células de la teca, con lo que promueve la síntesis de andrógenos, además de aumentar la respuesta de estas células al estímulo de hormona luteoestimulante (LH). *In vitro,* la insulina potencia la esteroidogénesis en la suprarrenal. *In vivo,* la acción de la insulina sobre la síntesis de andrógenos suprarrenales no está clara, aunque en pacientes con hiperandrogenismo parece inducir un aumento de la sensibilidad de la glándula a la ACTH. Por otra parte, existen diversos síndromes genéticos causados por mutaciones en el gen del receptor de la insulina, en los que la insulinorresistencia se asocia a hiperandrogenismo, como el leprechaunismo o la insulinorresistencia tipo A de Kahn, que se acompaña de *acantosis nigricans*. Los mecanismos de acción de la insulina y de otros péptidos similares a ella sobre la esteroidogénesis en ambas glándulas son todavía desconocidos. Actualmente se utilizan fármacos sensibilizantes a la insulina en el tratamiento del hiperandrogenismo ovárico, aunque sus efectos a medio y largo plazo están todavía por establecer.

Obesidad

Las pacientes obesas suelen presentar concentraciones plasmáticas aumentadas de testosterona y androstenodiona, procedentes de ovarios y suprarrenales, y disminuidas de SHBG. Además, existe un aumento de la aromatización periférica, en el tejido adiposo, de androstenodiona a estrona. La explicación del aumento de la producción androgénica en la obesidad no está clara. Se ha sugerido la existencia de una alteración en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y, también, que la producción glandular podría estar aumentada por factores como la resistencia insulínica y el hiperinsulinismo, que con frecuencia se asocian a la obesidad.

Otras causas de hirsutismo

Acromegalia

El exceso de GH tiene un efecto trófico sobre la unidad pilosebácea y el crecimiento del pelo, además de disminuir la concentración de SHBG circulante.

Hiperprolactinemia

Puede provocar hiperandrogenismo por la inhibición del funcionalismo de las gonadotropinas, por disminución de la SHBG circulante, porque a menudo cursa con síndrome del ovario poliquístico y porque puede estimular la producción suprarrenal de DHEA y su sulfato (DHEA-S).

Hirsutismo periférico

El grado de hirsutismo no siempre es paralelo a las concentraciones de andrógenos circulantes, ni a sus fracciones libres, lo que evidencia la importancia de la sensibilidad del folículo piloso a dichas hormonas. No se han demostrado diferencias en el número de receptores androgénicos ni alteraciones en su capacidad de unión, en la piel de pacientes hirsutas, pero sí una actividad de la 5-α-reductasa aumentada, lo que genera una mayor concentración tisular de dihidrotestosterona (DHT). Durante años se ha buscado, sin demasiado éxito, un marcador sérico que permitiese evidenciar el grado de metabolización de los andrógenos en las células del folículo. El glucurónido de 3-α-androstanodiol, el sulfato de androstanodiol, el glucurónido y el sulfato de la androsterona se han evaluado como marcadores de la acción periférica androgénica.

Hirsutismo por fármacos

Además de la administración de fármacos con acción androgénica, que provocan estados de hiperandrogenismo e hirsutismo, otras medicaciones pueden favorecer la aparición de pelo. Los fármacos sin acción androgénica, como la ciclosporina, las hidantoínas, el diazóxido, los glucocorticoides, las fenotiazidas y el minoxidil, suelen producir un aumento de vello sexual y no sexual, para provocar hipertricosis e hirsutismo.

CUADRO CLÍNICO

El hirsutismo constituye un motivo de consulta endocrinológica muy frecuente, ya que, en nuestra sociedad, la valoración del exceso de pelo tiende a magnificarse por consideraciones estéticas y presiones culturales. Como no existe una solución de continuidad entre la presencia de pelo terminal normal y la excesiva, el diagnóstico del hirsutismo se establece por comparación con patrones, que valoran semicuantitativamente el grado de pilificación de distintas áreas cutáneas. El patrón más utilizado es el de Ferriman y Gallwell (1961), modificado por Hatch et al. en 1981, que valora la pilificación de 9 áreas de la superficie corporal, con una puntuación de 1 a 4. Se considera hirsuta la mujer con una puntuación superior a 7. La comparación con un patrón condiciona un considerable grado de subjetividad en la evaluación. Por este motivo, en ocasiones, se utilizan métodos más objetivos de medición directa del pelo: se afeita en un área determinada, a intervalos fijos, se pesa o se mide por microscopia, aunque estos métodos no suelen aplicarse en la clínica cotidiana. La prevalencia de hirsutismo en una población varía mucho según los estudios (1,2%-18%), probablemente por esta subjetividad en la evaluación.

La presentación clínica del hirsutismo varía según su etiología. Los procesos no neoplásicos suelen iniciarse tras la pubertad y se estabilizan sobre la tercera década o aumentan lentamente hasta la menopausia. La aparición de hirsutismo rápidamente progresivo acompañado de amenorrea u otros signos de virilización indica una hiperproducción androgénica probablemente tumoral.

El hirsutismo requiere de una cuidadosa y sistemática evaluación de la historia y exploración clínicas para establecer un diagnóstico adecuado. La anamnesis debe recoger los antecedentes, ya que este proceso puede ser racial o familiar. Si en dicha recogida se descubren casos de virilización fetal, muerte neonatal o de trastornos del ciclo, ello puede sugerir causas hereditarias como déficits enzimáticos de las suprarrenales u ovario poliquístico familiar. Entre los antecedentes personales se debe intentar siempre recoger la edad de la pubarquía y de la menarquía, el ritmo de los ciclos menstruales, la fertilidad y los cambios en la libido. Asimismo, hay que interrogar sobre la presencia de galactorrea. Se debe investigar detalladamente la administración de medicamentos. Respecto al propio hirsutismo, debe interrogarse sobre su inicio, la rapidez con que se instauró, la aparición de otros síntomas de virilización (voz gruesa, aumento de musculatura, caída de cabello, etc.), así como por la aparición de síntomas de los procesos desencadenantes (síndrome de Cushing, etc.).

Además de la exploración habitual, en la inspección se hará hincapié en la distribución de la grasa y de la musculatura, que puede orientar hacia la existencia de virilización. La presencia de pelo terminal en la línea media del tórax, los hombros y el epigastrio delata hiperandrogenismo importante y deben buscarse otros signos de virilización (clitoromegalia, acné, seborrea, calvicie) y de los posibles procesos causales (estrías cutáneas o hiperfragilidad capilar en el síndrome de Cushing). En la palpación hay que descartar la presencia de masas abdominales que pudieran corresponder a tumores ováricos, la presencia de galactorrea (sugestiva de hiperprolactinemia) y debe realizarse una exploración ginecológica completa, si existen trastornos menstruales.

DIAGNÓSTICO

Exploración hormonal

Establecer la causa del hiperandrogenismo puede convertirse en un proceso complejo, ya que ninguno de los andrógenos circulantes en la mujer tiene un único origen y a menudo el exceso de producción es mixto e interdependiente. Ante un hirsutismo moderado o grave (Ferriman superior a 15), de rápida aparición o evolución, con alteraciones menstruales o signos de virilización un cuadro clínico sospechoso hay que realizar todas las exploraciones encaminadas a descartar enfermedades graves. Sin embargo, el tipo y el número de determinaciones hormonales precisas para determinar la existencia de hiperandrogenismo y su origen, en una paciente hirsuta sin virilización ni alteraciones menstruales, es objeto de controversia. Por ello, existen numerosas estrategias diagnósticas que combinan las determinaciones hormonales y los estudios morfológicos. La evaluación inicial de la mayoría de ellas se basa en la determinación en suero de concentraciones de gonadotropinas, PRL y de un reducido número de andrógenos basales, testosterona total y/o libre y DHEA-S, determinaciones que cabe repetir en más de una ocasión, por ser sus concentraciones oscilantes a lo largo del ciclo. Una PRL elevada orientará

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hacia el prolactinoma, la elevación de gonadotropinas hacia el síndrome del ovario poliquístico o la menopausia. Una cifra de testosterona elevada confirma el hiperandrogenismo, aunque cifras normales no lo descartan, ya que pueden estar elevados otros precursores androgénicos. Una concentración de testosterona total superior a 200 ng/dL (7,0 nmol/L) es sugestiva de la presencia de un tumor virilizante, ovárico o suprarrenal, aunque puede encontrarse también en el síndrome del ovario poliquístico. La concentración sérica de DHEA-S elevada apunta hacia un origen suprarrenal del hiperandrogenismo y cifras superiores a 6000 ng/mL (15,6 mmol/L) sugieren tumoración suprarrenal, pero pueden alcanzarse también en otras alteraciones.

Según las concentraciones basales de las hormonas citadas, algunos autores recomiendan practicar una inhibición funcional de las suprarrenales con glucocorticoides (1,5-2 mg/día de dexametasona durante 4-7 días), pues si los andrógenos son de origen ovárico persisten elevados tras la inhibición. En tal caso se procederá al estudio morfológico y funcional de la gónada (estímulo o inhibición con análogos de la Gn-RH o estímulo con HCG). La normalidad de los parámetros hormonales o de una exploración ecográfica no descarta la alteración ovárica. Por el contrario si, tras la inhibición con dexametasona, la testosterona plasmática se reduce en más de un 50% cabe pensar en un origen suprarrenal de los andrógenos.

La elevada incidencia del defecto de la 21-hidroxilasa justifica su búsqueda entre las pacientes hirsutas. Una determinación basal de la concentración sérica de 17-hidroxiprogesterona, obtenida entre las 7-9 h de la mañana, en la primera fase del ciclo menstrual, superior a 1000 ng/dL (30 nmol/L), permite diagnosticar este déficit. Un valor basal inferior a 200 ng/dL (6 nmol/dL) prácticamente lo descarta. Para valores entre 200-1000 ng/dL (6-30 nmol/L) es necesario practicar un estímulo con ACTH i.v. (tetracosáctido 0,25 mg, en bolo) y determinar la 17-hidroxiprogesterona a los 30 o 60 min. La respuesta exagerada de esta hormona (superior a 1000 ng/dL [30 nmol/L]) identifica claramente a las pacientes con el defecto de la 21-hidroxilasa, aunque generalmente en estos casos se obtienen respuestas superiores a 1500 ng/dL (45 nmol/L). Respuestas inferiores a 1000 ng/dL se obtienen en portadoras del defecto, en patología ovárica o en tumores suprarrenales (en cuyo caso la respuesta de la 17-hidroxiprogesterona al tetracosáctido es escasa). El estudio genético confirmará el diagnóstico por técnicas de biología molecular. Para evidenciar la presencia de otros defectos enzimáticos de la esteroidogénesis se requiere la cuantificación de diversos precursores androgénicos y de sus cocientes 30 o 60 min después del estímulo con tetracosáctido. De todos modos, la cuantificación de dichos parámetros debe limitarse a protocolos diagnósticos de investigación clínica, al igual que el estudio de las alteraciones funcionales de la esteroidogénesis ovárica.

Si existen síntomas sugestivos de hipercortisolismo, es obligado determinar el cortisol libre en orina de 24 h o en plasma, tras la administración de 1 mg de dexametasona (prueba de inhibición rápida del cortisol).

Cateterismo selectivo de venas ováricas y suprarrenales

Mediante esta exploración se determina la concentración de andrógenos, generalmente testosterona y androstenodiona, en las citadas venas para ver si existe un gradiente entre la concentración encontrada en ellas y una vena periférica. Se trata de una prueba cruenta, no exenta de riesgos, cara y difícil, ya que la identificación de las venas es compleja, necesita la administración de contraste y en ocasiones resulta poco sensible, porque se obtienen concentraciones hormonales semejantes a las periféricas. Por ello debe utilizarse sólo si se sospechan tumoraciones no demostrables por otros métodos.

Exploración morfológica

Las exploraciones radiológicas mediante ecografía, TC y RM y el estudio con isótopos resultan de gran utilidad en el diagnóstico del hiperandrogenismo tumoral.

Ecografía pélvica

Está indicada cuando existen alteraciones del ciclo menstrual o cuando la analítica indica que puede tratarse de un proceso ovárico, aunque su normalidad no permite afirmar la ausencia de anomalías.

TC y RM

Son especialmente útiles en el estudio de las glándulas suprarrenales, pero también resultan de utilidad en el diagnóstico de las afecciones ováricas. La resonancia de la hipófisis se realizará ante la sospecha de prolactinomas o enfermedad de Cushing.

Gammagrafía con ^{131}I-6-β-metil-norcolesterol

Se utiliza para el estudio funcional de tumores suprarrenales y ováricos (tumores de células de Leydig, tumores lipoides). Permite reconocer tumores de 1 cm, con una resolución que mejora si se inhibe la producción de ACTH con dexametasona. Comporta una dosis importante de irradiación abdominal.

Laparoscopia

Puede ser útil para visualizar los ovarios aunque, ante la sospecha de un tumor ovárico no visible por otros métodos, lo más indicado es practicar una laparotomía exploradora.

TRATAMIENTO

El tratamiento del hirsutismo dependerá de su causa. Los tumorales tienen tratamiento quirúrgico. Los fármacos que aumentan los andrógenos circulantes o los que provocan hipertricosis deben suprimirse. Cuando se trata de una hiperprolactinemia, un síndrome de Cushing o una hiperplasia suprarrenal congénita, el tratamiento será el apropiado para cada proceso.

Para el resto de entidades nosológicas, el tratamiento médico del hirsutismo se basa en la inhibición de la producción, ovárica o suprarrenal, de andrógenos o en el bloqueo de su acción sobre el folículo piloso, con antiandrógenos o inhibidores de la 5-α-reductasa. Este tratamiento debe ser prolongado (12 meses) y al suspenderlo es habitual la reaparición del vello. Cualquier tratamiento farmacológico debe acompañarse de medidas cosméticas, tales como la decoloración, el afeitado, la depilación, la fotodepilación con láser o la electrólisis periódica. Uno de los indicadores de la eficacia de un tratamiento farmacológico es la disminución en la frecuencia de afeitado.

Anticonceptivos orales

Constituyen el tratamiento de elección del hiperandrogenismo ovárico. Actúan principalmente mediante inhibición de la producción hipofisaria de gonadotropinas y aumento, por acción de los estrógenos, de la síntesis hepática de SHBG, con lo que disminuye la testosterona libre circulante. Además, normalizan los ciclos y constituyen un método anticonceptivo. Sus efectos adversos son mínimos en mujeres sanas y con preparados con dosis bajas de estrógenos. Se indicarán con cautela en pacientes con factores de riesgo de aterosclerosis: fumadoras, con alteraciones lipídicas, diabetes mellitus o hipertensión o antecedentes familiares de neoplasia de mama. Los preparados con estrógenos están contraindicados en enfermas con antecedentes de tromboflebitis o enfermedad tromboembólica, accidente vascular cerebral, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, tumores hepáticos, carcinoma de mama o endometrio y hemorragias uterinas no diagnosticadas.

Análogos de Gn-RH

Inhiben la producción de gonadotropinas y secundariamente frenan la función gonadal. Están indicados en hiperandrogenismo de origen ovárico grave (hipertecosis) y se obtienen respuestas en el 80% de los casos. Provocan amenorrea y déficit estrogénico (sofocos, cambios en la libido, etc.), por lo que deben asociarse a preparados estrogénicos. Se trata de fármacos caros y que se administran por vía intramuscular o subcutánea.

Glucocorticoides

Inhiben la producción suprarrenal de andrógenos al frenar la ACTH. Se utilizan diferentes pautas, como 0,25-0,5 mg/día de dexametasona, 10-20 mg/día de hidrocortisona o 2,5-5 mg/día de prednisona. Constituyen el tratamiento de elección en los defectos enzimáticos de las suprarrenales o si se desea fertilidad, aunque son poco eficaces si no se asocian a antiandrógenos. Como efectos indeseables cabe destacar la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario, el aumento de peso y de la presión arterial y la posible disminución de la masa ósea.

Ketoconazol

Se trata de un derivado imidazólico que inhibe las enzimas de la esteroidogénesis dependientes del P-450, por lo que podría ser útil en hiperandrogenismos ováricos y suprarrenales. Se administra en dosis de 200-400 mg/día y sus resultados son variables. Puede provocar alteraciones digestivas, hepáticas, prurito y cefalea, por lo que su indicación en tratamientos a largo plazo debe considerarse con cautela. Al ser teratógeno, debe asociarse con medidas anticonceptivas.

Antiandrógenos

Bloquean la unión de la testosterona y de la DHT al receptor androgénico. Constituyen el tratamiento de elección. Reducen el crecimiento del vello en un 70% de los casos. Durante el embarazo impiden la masculinización del feto varón, por lo que deben administrarse conjuntamente con anticonceptivos. No existen grandes diferencias entre ellos en eficacia clínica.

Espironolactona

Es un antagonista de la aldosterona, con actividad progestágena, que disminuye la síntesis de andrógenos y estrógenos. Se utiliza por vía oral, a dosis de 25-100 mg/12 h, sola o asociada a anticonceptivos. Como efectos indeseables presenta alteraciones del ciclo menstrual e hiperpotasemia.

Ciproterona

Es un esteroide sintético derivado de la 17-hidroxiprogesterona, que se utilizó inicialmente como progestágeno; posteriormente se demostró una actividad antiandrogénica y glucocorticoidea. Es el antiandrógeno más utilizado en Europa y resulta útil en el 70%-94% de los casos. Se administra por vía oral a dosis muy variables (2-100 mg/día). Se acumula en tejido adiposo, por lo que puede administrarse sólo en fase folicular y su efecto cubre todo el ciclo. Se asocia a estrógenos en preparados anticonceptivos ya que, si se administra en monoterapia, provoca alteraciones menstruales. Sus efectos indeseables son los de los anticonceptivos orales. En varones con carcinoma de próstata, tratados con dosis altas y durante largo tiempo, se ha descrito toxicidad hepática.

Flutamida

Es un antiandrógeno no esteroideo, que se administra en dosis de 500-625 mg/día, asociado a anticonceptivos. Es caro, provoca sequedad cutánea y se han descrito casos de hepatitis fulminante a dosis altas, por lo que su uso en procesos benignos, como el hirsutismo, es limitado.

Inhibidor de la enzima 5-α-reductasa: finasteride

Bloquea la conversión de testosterona a DHT en los tejidos. Este fármaco, que está comercializado para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, se ha utilizado poco en casos de hirsutismo. En dosis de 1-5 mg/día tiene una eficacia similar a la espironolactona. Por el momento no se han descrito efectos indeseables. Debe asociarse a anticonceptivos, ya que puede provocar ambigüedad genital en el feto varón.

Inhibidor de la enzima ornitina-descarboxilasa: eflornitina

La eflornitina es un citostático que inhibe de modo irreversible la ornitina-descarboxilasa, enzima implicada en el ciclo celular de las células del folículo piloso, entre otras. Está indicado su uso tópico en hirsutismo facial, con aplicación en crema dos veces al día. Su uso en mayores extensiones puede conllevar toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Blume-Peytavi U, Atkin S, Shapiro J, Lavery S, Grimalt R, Hoffmann R et al. European Consensus on the evaluation of women presenting with excessive hair growth. Eur J Dermatol 2009; 19: 517-602.

Martin K, Chang J, Ehrmann D, Ibáñez L, Lobo R et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1105-1120.

Rosenfield RL. Hirsutism. N Engl J Med 2005; 353: 2578-2588.

PATOLOGÍA DE LA PUBERTAD*

PUBERTAD NORMAL

En la pubertad se completa la maduración sexual y se alcanza la capacidad reproductora. Durante ella se aceleran el crecimiento y la edad ósea y maduran los caracteres sexuales primarios y secundarios. Su inicio viene determinado por un aumento pulsátil de la secreción de Gn-RH que produce un aumento de las gonadotropinas (LH y FSH), en especial de la LH, que inicia su pulsatilidad nocturna. La LH estimula la secreción gonadal de testosterona y de estradiol.

El primer cambio físico es la aparición del botón mamario en las niñas y el aumento del volumen testicular en los niños. La pubertad se inicia en las niñas entre los 10 y 11,6 años, tiene una duración media de 2,5 años y finaliza con la aparición de la menarquía, como promedio, a los 12,5 años. En el niño, la pubertad comienza entre los 11,6 y 12,6 años y tiene una duración de 3,5-4 años. Para constatar el inicio de la pubertad se puede medir la secreción integrada nocturna de LH o utilizar un test dinámico que explore la secreción de gonadotropinas o esteroides gonadales. La administración de Gn-RH nativa (100 μg i.v.) permite evaluar la respuesta hipofisaria. En la pubertad evolutiva, la respuesta máxima de LH será igual o superior a 8-10 UI/L. La administración de una dosis única de un agonista del Gn-RH (acetato de leuprorelina, 500 μg subcutáneo) permite la exploración hipofisaria y gonadal. La respuesta máxima de FSH y LH se mide a las 3 h de administrar el agonista y la secreción gonadal, a las 18-24 h. En la pubertad, la testosterona postestímulo es igual o superior a 90,7 ng/dL (3,15 nmol/L) y el estradiol, igual o superior a 40,8 pg/mL (150 pmol/L).

El inicio de la pubertad suele precederse de la adrenarquía, proceso independiente que determina la aparición del vello pubiano y axilar y que cursa con aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales, fundamentalmente de DHEA y de 17-hidroxipregnenolona. El DHEA-S es el marcador del proceso. Tanner describió las distintas etapas del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y las dividió en cinco estadios. La situación prepuberal se define como P1 (ausencia de vello pubiano), A1 (ausencia de vello axilar), G1 (genitales masculinos infantiles) y S1 (ausencia de desarrollo mamario). En la situación G2 existe agrandamiento del escroto y los testículos (iguales o superiores a 4 mL); en G3, aumenta el escroto y el volumen testicular (6-8 mL) y el pene se alarga; en G4, el pene, el escroto y el volumen testicular (8-12 mL) mantienen su evolución y aumenta la pigmentación de la piel, y en G5, los genitales son adultos y el volumen testicular es de 15-20 mL. El desarrollo mamario viene definido por S2 (aréolas y pezones turgentes con presencia de tejido mamario), S3 (aumento de los senos con elevación de la mama y de la aréola mamaria), S4 (aumento del volumen mamario y presencia de pezón) y S5 (desarrollo mamario completo, seno adulto). Los cambios del vello pubiano también se dividen en estadios de P1 a P5, siendo P1 el estadio prepuberal con ausencia de vello; P2 indica el inicio de la vellosidad pubiana y P5 el estadio adulto.

La evolución de las concentraciones basales de FSH, LH, testosterona y estradiol en los estadios puberales se muestran en la tabla 21-13. Junto a la secreción hipofisaria y gonadal se produce un aumento de GH y del factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) que condicionan un aumento de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea en sinergismo con los esteroides gonadales. Al mismo tiempo se produce un aumento de la mineralización ósea y un incremento de las necesidades de aporte de calcio, que se sitúan en 1800 mg/día.

PUBERTAD PRECOZ

Pubertad precoz completa

La aparición de los caracteres sexuales es precoz si tiene lugar antes de los 9 años en los niños y de los 8 en las niñas. El desarrollo puede ser isosexual y heterosexual, según se corresponda, respectivamente, con el fenotipo sexual del paciente o, por el contrario, los cambios físicos sean propios del sexo opuesto (tabla 21-14).

*L. Ibáñez Toda

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 21-13 Concentraciones basales de gonadotropinas, estradiol y testosterona (media ± DE) en los distintos estadios puberales

	S1	S2	S3	S4	S5
LH (UI/L)	0,32 ± 0,4	1,2 ± 1,2	3,2 ± 3	4 ± 2,4	5,1 ± 5,8
FSH (UI/L)	2,7 ± 4,2	3,5 ± 1,7	5 ± 2,5	4,1 ± 2,17	5,4 ± 3,5
E2 (pg/mL)	4,5 ± 4,9	8,1 ± 5,9	26,4 ± 21,9	26,78 ± 19,4	33,2 ± 42,8
	G1	G2	G3	G4	G5
LH (UI/L)	0,28 ± 0,29	0,81 ± 1,3	1,41 ± 0,5	2,6 ± 0,97	3 ± 1,53
FSH (UI/L)	1,1 ± 0,7	1,6 ± 0,7	2,9 ± 1	2,8 ± 1,56	4,7 ± 2,2
T (ng/dL)	5,5 ± 3,6	16,7 ± 11,3	105,1 ± 37,8	405,4 ± 161,4	538,2 ± 157

DE: desviación estándar; E2: estradiol; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; S1-S5 y G1-G5: estadios puberales según Tanner (v. texto); T: testosterona.

Fisiopatológicamente, la pubertad precoz isosexual puede clasificarse en dos grupos: central o Gn-RH-dependiente y periférica o Gn-RH-independiente. La pubertad precoz Gn-RH-dependiente se debe al inicio prematuro de la actividad pulsátil de Gn-RH similar a la que se produce en la pubertad fisiológica pero a una edad inadecuada. En la pubertad precoz Gn-RH-independiente, la producción de esteroides sexuales es autónoma.

La pubertad precoz Gn-RH-dependiente de tipo idiopático constituye alrededor del 85% de los casos de pubertad precoz en niñas y del 35% en niños, aunque las técnicas de imagen más sensibles, como la RM, han permitido detectar una mayor proporción de hamartomas del *tuber cinereum* en los casos de pubertad precoz idiopática. Los tumores del SNC o los procesos inflamatorios o traumáticos pueden también condicionar este tipo de precocidad sexual. En el 50% de los casos, el inicio de los signos puberales tiene lugar antes de los 6 años de edad; en las formas evolutivas, se asocia a una aceleración progresiva de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, y puede determinar un cierre precoz del cartílago epifisario y una talla final baja.

Las niñas con antecedentes de bajo peso al nacer para la edad gestacional y las niñas adoptadas presentan con frecuencia pubertad adelantada (desarrollo mamario entre los 8 y 9 años de edad) que puede ser rápidamente evolutiva, si han presentado un incremento de peso importante en los primeros años de vida. La administración de sensibilizadores de la insulina (metformina) disminuye el hiperinsulinismo que presentan estas pacientes y enlentece la progresión de la pubertad, normalizando la edad de la menarquía por lo que puede mejorar la talla final en unos 4-5 cm.

En general es necesario recurrir a la práctica de test de estimulación para evidenciar los cambios hormonales en las formas evolutivas; en las niñas la ecografía pélvica muestra un útero y ovarios de características puberales.

Una causa de pubertad precoz isosexual de tipo periférico es el síndrome de McCune-Albright, enfermedad genética que se debe a una mutación somática activadora de la subunidad αs de la proteína G. Se caracteriza en su forma completa por la asociación de pubertad precoz, displasia fibrosa poliostótica y manchas cutáneas café con leche. Puede asociarse a hipertiroidismo, hiperplasia suprarrenal multinodular, hiperparatiroidismo o síndrome de Cushing y es más frecuente en niñas.

La testotoxicosis cursa con pubertad precoz, aumento de la secreción de testosterona, concentraciones prepuberales de gonadotropinas y ausencia de respuesta de las mismas a la estimulación con Gn-RH y se debe a la existencia de mutaciones somáticas activadoras del receptor de la LH que determinan una producción mantenida de testosterona por las células de Leydig. Existen formas familiares, con herencia autosómica dominante, y otras son esporádicas.

Tratamiento

El tratamiento de la pubertad precoz tiene como objetivo fundamental el logro de una talla final adecuada. La decisión de iniciar el tratamiento está determinada por el grado de desarrollo al diagnóstico. Cuando la menarquía ya se ha producido, la efectividad del tratamiento es nula. Si la causa es un tumor, se realizará tratamiento quirúrgico, radioterapia o ambos, excepto en el hamartoma hipotalámico.

Tabla 21-14 Clasificación de la pubertad precoz

Pubertad precoz isosexual central o Gn-RH-dependiente
Idiopática
Tumores del SNC: hamartoma, glioma, craneofaringioma, astrocitoma
Otros trastornos del SNC: infecciones, traumatismos, irradiación
Tratamiento tardío de la hiperplasia suprarrenal congénita

Pubertad precoz isosexual de tipo periférico o Gn-RH-independiente
Niños
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Déficit de 21-hidroxilasa, 3-β-hidroxiesteroidehidrogenasa, 11-β-hidroxilasa
- Tumores suprarrenales virilizantes
- Tumores de células de Leydig
- Testotoxicosis
- Tumores secretores de gonadotropinas: corioepitelioma, teratoma, hepatoma

Niñas
- Tumores ováricos o suprarrenales secretores de estrógenos

Ambos sexos
- Síndrome de McCune-Albright
- Hipotiroidismo
- Yatrogenia

Pubertad precoz incompleta
Pubarquía prematura
Telarquía prematura
Menarquía prematura
Ginecomastia puberal

Pubertad precoz heterosexual
Feminización en niños
- Tumores suprarrenales
- Yatrogenia
- Conversión periférica excesiva de andrógenos a estrógenos

Masculinización en niñas
- Hiperplasia suprarrenal congénita

Déficit de 21-hidroxilasa, 3-β-hidroxiesteroideshidrogenasa, 11-β-hidroxilasa
Tumores virilizantes suprarrenales u ováricos

Gn-RH: hormona liberadora de la hormona luteinizante; SNC: sistema nervioso central.

En la pubertad precoz central de tipo idiopático, el tratamiento de elección son los agonistas de Gn-RH. Estas sustancias, administradas de forma continuada, determinan después de una fase estimuladora inicial una disminución del número de receptores para la Gn-RH *(down regulation)* y, por tanto, una inhibición de la secreción de gonadotropinas y esteroides gonadales. Se utilizan preparados de forma *dépôt*, de los que se administra una dosis intramuscular mensual, a razón de 100-120 μg/kg (triptorelina 3,75 mg). Durante los 15 días previos, y 15 días después de la primera inyección, se asocia acetato de ciproterona

Tabla 21-15 Indicaciones del tratamiento con agonistas de Gn-RH en la pubertad precoz

Pubertad precoz central
Signos puberales progresivos
Respuesta de LH al test LHRH > 8 UI/L
Maduración ósea avanzada 1-2 años > edad cronológica
Longitud uterina > 35 mm
Pronóstico de talla final: <P-3
Trastornos psicológicos
Pubertad precoz periférica asociada a pubertad precoz central

Gn-RH: hormona liberadora de las gonadotropinas; LH: hormona luteinizante; LHRH: hormona liberadora de la hormona luteinizante.

(100 mg/m^2 al día por vía oral) para evitar los síntomas derivados de la estimulación hipofisaria inicial. Este tratamiento frena la progresión de la pubertad y parece mejorar la talla final si la maduración ósea, a su inicio, es inferior a 11 años en las niñas y a 12 años en los niños. En la tabla 21-15 se detallan las indicaciones de tratamiento.

En el síndrome de McCune-Albright se han utilizado con eficacia variable inhibidores de la aromatasa, como la testolactona y el fadrozol, a dosis de 40 mg/kg de peso y día por vía oral, repartidos en cuatro tomas. Recientemente, se ha demostrado la utilidad del antiestrógeno tamoxifeno (15 mg/m^2 al día) en pacientes con mala respuesta a la administración de inhibidores de la aromatasa. Los agonistas de la Gn-RH no son útiles para frenar la evolución de la pubertad, salvo en aquellos pacientes que desarrollen además una pubertad precoz central.

En la testotoxicosis, se ha utilizado clásicamente en la terapéutica de elección es el ketoconazol, que inhibe la síntesis de testosterona y actúa fundamentalmente sobre la actividad 17,20-liasa del citocromo P450c17. Se administra a dosis de 200-600 mg/día por vía oral, en 2-3 tomas. Estudios recientes demuestran que el tratamiento combinado con un antiandrógeno potente (bicalutamida) y un inhibidor de la aromatasa de tercera generación (anastrozol o letrozol) tiene efectividad a medio plazo y es bien tolerado.

Pubertad precoz incompleta

Se define como la aparición precoz del vello pubiano antes de los 8 años en la niña y de los 9 en el niño, en ausencia de otros signos puberales. En general, se debe a un aumento precoz de la secreción de andrógenos suprarrenales, por lo que sus concentraciones, sobre todo las de DHEA-S, se encuentran moderadamente elevadas. Suele acompañarse de una aceleración del crecimiento y de la maduración ósea que no tienen efectos negativos sobre el desarrollo puberal ni sobre la talla final. En la adolescencia, las niñas con pubarquía prematura presentan una mayor incidencia de hiperandrogenismo ovárico e hiperinsulinismo; el bajo peso al nacer es un factor de riesgo para el desarrollo de esta patología. En el 7%-10% de los casos, la pubarquía prematura puede ser la primera manifestación clínica de una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-α-hidroxilasa.

En niñas con pubarquia prematura y antecedente de bajo peso al nacer para la edad gestacional que desarrollan pubertad adelantada, el tratamiento con metformina de inicio prepuberal y mantenido durante la pubertad normaliza el *tempo* puberal y la edad de la menarquia. La metformina parece disminuir también el riesgo de desarrollar hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia.

La aparición de un botón mamario unilateral o bilateral de carácter no evolutivo, o telarquía precoz aislada, no es excepcional en los dos primeros años de vida, y también puede presentarse posteriormente. Esta entidad se debe a un aumento de la FSH y, en ocasiones, es preciso realizar el diagnóstico diferencial con una pubertad precoz evolutiva. En la telarquía aislada, el test de estimulación con Gn-RH o con agonistas de Gn-RH produce un incremento de FSH, sin respuesta de LH.

PUBERTAD RETRASADA

El retardo en la aparición de los signos puberales ocurre en el 3% de los adolescentes, fundamentalmente del sexo masculino. Se considera que la pubertad es retardada cuando no existe desarrollo mamario a los 13 años en la niña o cuando el volumen testicular es inferior a 4 mL a los 14 años en el niño. La mayoría de los casos corresponde a un retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD).

El retardo puberal puede producirse por una alteración en la puesta en marcha del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (hipogonadismo hipogonadotrópico) o por fallo gonadal primario (hipogonadismo hipergonadotrópico). En el primer caso, las concentraciones de gonadotropinas y de esteroides gonadales son prepuberales mientras que, en el segundo, concentraciones elevadas de gonadotropinas coexisten con hormonas gonadales bajas. En algunos casos de hipogonadismo hipergonadotrópico, el fenotipo no siempre traduce el genotipo, por lo que en la clasificación etiológica deberá distinguirse entre las causas de retraso puberal con fenotipo masculino o femenino. En la práctica diaria, más del 50% de los casos de retardo puberal en el niño son RCCD, mientras que en la niña hasta el 30% puede deberse a cromosomopatías (síndrome de Turner) (tabla 21-16).

En el RCCD existen antecedentes familiares del mismo proceso. Un retraso en la activación del generador de pulsos de la Gn-RH condiciona un déficit transitorio de Gn-RH, de gonadotropinas y de hormonas sexuales. Si existe talla baja familiar, el retardo puberal puede exacerbar el retraso de crecimiento, y en ocasiones se debe establecer el diagnóstico diferencial con el déficit de GH. El diagnóstico diferencial con el hipogonadismo hipogonadotrópico permanente es difícil. Los signos clínicos de pubertad se desarrollan cuando la edad ósea es de 11 años en las niñas y de 12 años en los niños.

El déficit aislado de gonadotropinas, del que existen formas familiares ligadas al cromosoma X, es más frecuente en el varón. Cuando se asocia a anosmia constituye el cuadro denominado *síndrome de*

Tabla 21-16 Clasificación de la pubertad retardada

Hipogonadismo hipogonadotrópico
Transitorio
Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo
Anorexia nerviosa, ejercicio físico intenso en niñas
Secundario a enfermedades crónicas: celiaquía, diabetes
Permanente
Lesiones hipotalámicas
Déficit aislado de gonadotropinas: idiopático (esporádico, familiar), asociado a anosmia (síndrome de Kallmann)
Déficit de gonadotropinas y de GH-RH: hipopituitarismo genético, displasia septo-óptica
Tumores, quistes, traumatismos
Asociado a síndromes específicos: Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl
Lesiones hipofisarias
Panhipopituitarismo congénito
Panhipopituitarismo adquirido: tumores supraselares o hipofisarios, radioterapia, traumatismos
Hipogonadismo hipergonadotrópico
Congénito
Fenotipo femenino
Síndrome de Turner
Disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer)
Disgenesia ovárica XX
Fenotipo masculino
Anorquia
Síndrome de Klinefelter
Aplasia de células germinales
Aplasia de células de Leydig (eunuco fértil)
Bloqueos enzimáticos de la síntesis de testosterona
Adquirido
Castración quirúrgica o traumática
Orquitis bilateral
Secundario a radioterapia o quimioterapia
Autoinmunitario

GH-RH: hormona liberadora de la hormona del crecimiento.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Kallmann, con agenesia o hipoplasia de los lóbulos olfatorios y fallo en la migración de las neuronas secretoras de Gn-RH y olfatorias hacia el hipotálamo. El hipogonadismo hipogonadotrópico aislado (sin anosmia) suele ser esporádico o de herencia autosómica recesiva.

En el varón, la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico son las anomalías de los cromosomas sexuales —síndrome de Klinefelter—. El diagnóstico se realiza pocas veces antes de la pubertad, salvo en los casos asociados a criptorquidia bilateral o micropene. Muchos de estos pacientes presentan un desarrollo puberal espontáneo y alcanzan un volumen testicular entre 4-6 mL. Sin embargo, la pubertad no progresa, lo que determina un aumento de FSH, con testosterona en el límite bajo normal. En la mujer, la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico es el síndrome de Turner.

Diagnóstico

Es importante recoger las tallas y patrones puberales de los padres, ya que en los casos de RCCD suele existir historia familiar. La anamnesis personal orientará hacia la existencia de enfermedades crónicas, trastornos alimentarios, ejercicio físico intenso, irradiaciones o inmunodepresores. El examen físico puede evidenciar talla baja o alta, o un déficit ponderal con relación a la talla, según la causa. El examen del fondo de ojo puede mostrar alteraciones si hay un proceso intracraneal expansivo. Hay que valorar la existencia de signos puberales incipientes, sobre todo de un discreto aumento del volumen testicular. El hallazgo de proporciones corporales eunucoides hará sospechar la existencia de un síndrome de Klinefelter o de un déficit aislado de gonadotropinas.

Inicialmente se realiza una edad ósea y una analítica general, lo que incluye anticuerpos antigliadina y antiendomisio (para descartar la celiaquía), concentraciones de IGF-I, gonadotropinas y esteroides gonadales. En el RCCD, la edad ósea está retrasada, la talla es adecuada para el grado de maduración esquelética y las concentraciones de IGF-I son adecuadas para la edad ósea. Una edad ósea superior a los 12-13 años, en ausencia de pubertad, sugiere la existencia de enfermedad orgánica.

La coexistencia de concentraciones bajas de esteroides gonadales y elevadas de gonadotropinas es diagnóstica de hipogonadismo hipergonadotrópico. En estos pacientes, y en ausencia de un antecedente de lesión gonadal, es obligado realizar un cariotipo.

El diagnóstico de RCCD puede ser difícil. La determinación de las concentraciones basales de gonadotropinas no discrimina entre esta entidad y el hipogonadismo hipogonadotrópico permanente, por lo que en general hay que practicar un test de estimulación. La administración de gonadotropina coriónica humana (HCG), en una dosis única de 5000 UI/m^2, permite valorar la función testicular. La respuesta se considera puberal si las concentraciones de testosterona aumentan 2-3 veces por encima de las basales. En la práctica, la respuesta obtenida no siempre es concluyente. El test de Gn-RH permite en general detectar una respuesta puberal unos 6 meses antes de la presencia de pubertad clínica. En nuestra experiencia, el test de estimulación con un agonista de Gn-RH es el más discriminativo en la diferenciación entre RCCD e hipogonadismo hipogonadotrópico permanente.

Tratamiento

En el RCCD, la actitud terapéutica dependerá de si el sujeto está o no psicológicamente afectado. Si no lo está, suele ser suficiente un control evolutivo a los 6 meses. Si existen problemas de autoestima, se pueden administrar tandas cortas de enantato de testosterona *dépôt* a partir de los 14 años (50 µg/mes i.m.). En las chicas, se administra etinilestradiol, a partir de los 13 años (2,5-5 mg/día p.o.), o estrógenos conjugados (0,3 mg/día p.o.) durante 3-6 meses. El tratamiento se mantiene unos 6 meses, y tras este período se reevalúa la situación del crecimiento y hormonal. Si 3-6 meses después de suspender el tratamiento no empieza la pubertad espontánea, puede administrarse una segunda tanda de tratamiento.

El tratamiento con esteroides sexuales es el mismo en el hipogonadismo hiper- e hipogonadotrópico permanente, aunque en el primero constituye la única opción terapéutica. En el varón, el enantato de testosterona *dépôt* i.m. es el producto más utilizado. Las dosis recomendadas son de 50 mg/mes durante 6 meses, seguidas de 100 mg/mes 1 año y después con 250 mg al mes. El tratamiento se debe iniciar cuando la edad ósea sea de unos 12,5 años. El tratamiento con testosterona transdérmica, de reciente utilización, es igualmente efectivo y más cómodo. En el sexo femenino se utiliza etinilestradiol, en dosis de 2,5-5 µg/día, o 0,3 mg/día de estrógenos conjugados, p.o. y a dosis crecientes, hasta alcanzar 10 µg/día o 1,25 mg/día en un plazo de 18-24 meses, momento en el que se asocia un progestágeno sintético (acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg/día), y se instaura una terapia cíclica, para disminuir el riesgo de hiperplasia endometrial e iniciar las menstruaciones. Se recomienda inducir la pubertad con una edad ósea aproximada de 11 años, con individualización en cada caso. Los estrógenos por vía transdérmica se han utilizado también con éxito. La dosis inicial recomendada es de 5 mg/día durante los primeros 6-9 meses, para pasar a 25 µg/día como dosis permanente de sustitución, y con adición de 0,3 mg/día de noretisterona 10 días cada 4 semanas 18-24 meses después de iniciar el tratamiento.

El tratamiento con HCG, que aporta LH, y gonadotropina menopáusica humana (HMG), que suministra FSH, se utiliza para inducir la espermatogénesis en el varón y la ovulación en la mujer en el hipogonadismo hipogonadotrópico. Aunque también puede inducir el desarrollo puberal, al igual que la Gn-RH pulsátil, su uso suele restringirse a la obtención de fertilidad. El efecto secundario más notorio es la ginecomastia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. Horm Res 2009; 71(Suppl 1): S64-S67.

Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. Rev Endocr Metab Disord 2009; 10: 63-76.

Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess and oligomenorrhea in adolescence. J Clin Endocrinol Metab 2011 Aug; 96(8): E1262-7.

Kaplowitz PB. Delayed puberty. Pediatr Rev 2010; 31: 189-195.

Enfermedades de la mama

CAPÍTULO 22

A. Goday Arnó

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

La glándula mamaria está regulada por la acción del estradiol, la progesterona y la PRL. Los estrógenos tienen un efecto trófico que estimula el crecimiento del sistema galactóforo y la maduración del pezón. La progesterona induce el desarrollo lobular y la formación de ácinos, si actúa después de los estrógenos. En estadios prepuberales no existen diferencias en la glándula mamaria entre ambos sexos. A partir de la pubertad, en el varón se mantienen concentraciones bajas de estrógenos, por lo que las mamas no se desarrollan y la mayoría de los estrógenos circulantes proviene de la conversión periférica (aromatización) de los andrógenos en el tejido adiposo, mientras que sólo una pequeña parte se debe a síntesis testicular.

Kallmann, con agenesia o hipoplasia de los lóbulos olfatorios y fallo en la migración de las neuronas secretoras de Gn-RH y olfatorias hacia el hipotálamo. El hipogonadismo hipogonadotrópico aislado (sin anosmia) suele ser esporádico o de herencia autosómica recesiva.

En el varón, la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico son las anomalías de los cromosomas sexuales —síndrome de Klinefelter—. El diagnóstico se realiza pocas veces antes de la pubertad, salvo en los casos asociados a criptorquidia bilateral o micropene. Muchos de estos pacientes presentan un desarrollo puberal espontáneo y alcanzan un volumen testicular entre 4-6 mL. Sin embargo, la pubertad no progresa, lo que determina un aumento de FSH, con testosterona en el límite bajo normal. En la mujer, la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico es el síndrome de Turner.

Diagnóstico

Es importante recoger las tallas y patrones puberales de los padres, ya que en los casos de RCCD suele existir historia familiar. La anamnesis personal orientará hacia la existencia de enfermedades crónicas, trastornos alimentarios, ejercicio físico intenso, irradiaciones o inmunodepresores. El examen físico puede evidenciar talla baja o alta, o un déficit ponderal con relación a la talla, según la causa. El examen del fondo de ojo puede mostrar alteraciones si hay un proceso intracraneal expansivo. Hay que valorar la existencia de signos puberales incipientes, sobre todo de un discreto aumento del volumen testicular. El hallazgo de proporciones corporales eunucoides hará sospechar la existencia de un síndrome de Klinefelter o de un déficit aislado de gonadotropinas.

Inicialmente se realiza una edad ósea y una analítica general, lo que incluye anticuerpos antigliadina y antiendomisio (para descartar la celiaquía), concentraciones de IGF-I, gonadotropinas y esteroides gonadales. En el RCCD, la edad ósea está retrasada, la talla es adecuada para el grado de maduración esquelética y las concentraciones de IGF-I son adecuadas para la edad ósea. Una edad ósea superior a los 12-13 años, en ausencia de pubertad, sugiere la existencia de enfermedad orgánica.

La coexistencia de concentraciones bajas de esteroides gonadales y elevadas de gonadotropinas es diagnóstica de hipogonadismo hipergonadotrópico. En estos pacientes, y en ausencia de un antecedente de lesión gonadal, es obligado realizar un cariotipo.

El diagnóstico de RCCD puede ser difícil. La determinación de las concentraciones basales de gonadotropinas no discrimina entre esta entidad y el hipogonadismo hipogonadotrópico permanente, por lo que en general hay que practicar un test de estimulación. La administración de gonadotropina coriónica humana (HCG), en una dosis única de 5000 UI/m^2, permite valorar la función testicular. La respuesta se considera puberal si las concentraciones de testosterona aumentan 2-3 veces por encima de las basales. En la práctica, la respuesta obtenida no siempre es concluyente. El test de Gn-RH permite en general detectar una respuesta puberal unos 6 meses antes de la presencia de pubertad clínica. En nuestra experiencia, el test de estimulación con un agonista de Gn-RH es el más discriminativo en la diferenciación entre RCCD e hipogonadismo hipogonadotrópico permanente.

Tratamiento

En el RCCD, la actitud terapéutica dependerá de si el sujeto está o no psicológicamente afectado. Si no lo está, suele ser suficiente un control evolutivo a los 6 meses. Si existen problemas de autoestima, se pueden administrar tandas cortas de enantato de testosterona *dépôt* a partir de los 14 años (50 µg/mes i.m.). En las chicas, se administra etinilestradiol, a partir de los 13 años (2,5-5 mg/día p.o.), o estrógenos conjugados (0,3 mg/día p.o.) durante 3-6 meses. El tratamiento se mantiene unos 6 meses, y tras este período se reevalúa la situación del crecimiento y hormonal. Si 3-6 meses después de suspender el tratamiento no empieza la pubertad espontánea, puede administrarse una segunda tanda de tratamiento.

El tratamiento con esteroides sexuales es el mismo en el hipogonadismo hiper- e hipogonadotrópico permanente, aunque en el primero constituye la única opción terapéutica. En el varón, el enantato de testosterona *dépôt* i.m. es el producto más utilizado. Las dosis recomendadas son de 50 mg/mes durante 6 meses, seguidas de 100 mg/mes 1 año y después con 250 mg al mes. El tratamiento se debe iniciar cuando la edad ósea sea de unos 12,5 años. El tratamiento con testosterona transdérmica, de reciente utilización, es igualmente efectivo y más cómodo. En el sexo femenino se utiliza etinilestradiol, en dosis de 2,5-5 µg/día, o 0,3 mg/día de estrógenos conjugados, p.o. y a dosis crecientes, hasta alcanzar 10 µg/día o 1,25 mg/día en un plazo de 18-24 meses, momento en el que se asocia un progestágeno sintético (acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg/día), y se instaura una terapia cíclica, para disminuir el riesgo de hiperplasia endometrial e iniciar las menstruaciones. Se recomienda inducir la pubertad con una edad ósea aproximada de 11 años, con individualización en cada caso. Los estrógenos por vía transdérmica se han utilizado también con éxito. La dosis inicial recomendada es de 5 mg/día durante los primeros 6-9 meses, para pasar a 25 µg/día como dosis permanente de sustitución, y con adición de 0,3 mg/día de noretisterona 10 días cada 4 semanas 18-24 meses después de iniciar el tratamiento.

El tratamiento con HCG, que aporta LH, y gonadotropina menopáusica humana (HMG), que suministra FSH, se utiliza para inducir la espermatogénesis en el varón y la ovulación en la mujer en el hipogonadismo hipogonadotrópico. Aunque también puede inducir el desarrollo puberal, al igual que la Gn-RH pulsátil, su uso suele restringirse a la obtención de fertilidad. El efecto secundario más notorio es la ginecomastia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. Horm Res 2009; 71(Suppl 1): S64-S67.

Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. Rev Endocr Metab Disord 2009; 10: 63-76.

Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess and oligomenorrhea in adolescence. J Clin Endocrinol Metab 2011 Aug; 96(8): E1262-7.

Kaplowitz PB. Delayed puberty. Pediatr Rev 2010; 31: 189-195.

Enfermedades de la mama

CAPÍTULO 22

A. Goday Arnó

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

La glándula mamaria está regulada por la acción del estradiol, la progesterona y la PRL. Los estrógenos tienen un efecto trófico que estimula el crecimiento del sistema galactóforo y la maduración del pezón. La progesterona induce el desarrollo lobular y la formación de ácinos, si actúa después de los estrógenos. En estadios prepuberales no existen diferencias en la glándula mamaria entre ambos sexos. A partir de la pubertad, en el varón se mantienen concentraciones bajas de estrógenos, por lo que las mamas no se desarrollan y la mayoría de los estrógenos circulantes proviene de la conversión periférica (aromatización) de los andrógenos en el tejido adiposo, mientras que sólo una pequeña parte se debe a síntesis testicular.

GINECOMASTIA

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Es el aumento de tamaño de la glándula mamaria de naturaleza benigna que se produce, con base de tejido glandular, en un varón. Este aumento no llega a ser aparente hasta que alcanza 2 cm o más. Las causas de ginecomastia se detallan en la tabla 22-1. Puede aparecer como manifestación fisiológica del desarrollo, en algunas etapas de la vida, en el curso de alteraciones endocrinas y sistémicas, o bien originarse por la acción de algunos fármacos. Del 60% al 90% de los recién nacidos presenta ginecomastia por efecto de los estrógenos maternos o placentarios, que suele desaparecer en pocas semanas.

La ginecomastia puberal es relativamente frecuente (del 19% al 64% de los adolescentes de 13 a 14 años) y suele iniciarse de forma unilateral; en ocasiones es dolorosa y evoluciona a afección bilateral en la mitad de los casos. Se atribuye a un aumento en la producción de estrógenos, previo al incremento de testosterona de la adolescencia normal. No obstante, no se ha podido demostrar este aumento de estrógenos, ni alteraciones de la relación andrógenos/estrógenos, ni tampoco en el número o la afinidad de los receptores estrogénicos, aunque sí en la actividad aromatasa, lo que podría producir un aumento local de estrógenos. La ginecomastia suele resolverse en 12-18 meses, aunque puede persistir hasta 3 años o más. En el anciano, su frecuencia aumenta con la edad como consecuencia del aumento de tejido graso y aromatización de andrógenos, hasta alcanzar el 40%. La prevalencia en pacientes hospitalizados se estima en un 70%.

Tabla 22-1 Causas de ginecomastia

Fisiológicas
Ginecomastia neonatal
Ginecomastia puberal
Ginecomastia senil
Por déficit de la producción o la acción de la testosterona
Congénitas
Anorquia congénita
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de resistencia a los andrógenos
Atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy)
Déficit de la síntesis de testosterona
Adquiridas
Orquitis vírica
Traumatismo, castración, radioterapia
Enfermedades neoplásicas
Enfermedades granulomatosas, lepra
Insuficiencia renal
Paraplejía, distrofia muscular
Por aumento de la producción o conversión de estrógenos
Tumores testiculares
Carcinoma pulmón, hepático, renal, gástrico
Coriocarcinoma
Hermafroditismo verdadero
Algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita
Carcinoma suprarrenal feminizante
Hepatopatía crónica
Desnutrición, renutrición
Tirotoxicosis
Síndrome de exceso de aromatasa (AEXS)
Fármacos (v. tabla 22-2)
Otras causas
Enfermedades pulmonares y pleurales
Después de toracoplastia y toracotomía
Hemodiálisis
Idiopática

Las ginecomastias patológicas pueden ser debidas a:

Insuficiente producción de testosterona. De causa congénita o adquirida. Entre las congénitas destacan la anorquia, los síndromes de Klinefelter y de resistencia a los andrógenos y el déficit de síntesis de testosterona. Entre las causas adquiridas destacan orquitis, traumatismos, castración, neoplasias, enfermedades granulomatosas e insuficiencia renal. La ginecomastia es más frecuente en el hipogonadismo primario que en el secundario, por persistir en el primario la estimulación de la LH sobre la síntesis de estrógenos testiculares.

Excesiva producción de estrógenos. Puede ser de origen testicular (tumores testiculares, hermafroditismo verdadero) por producción directa o por secreción ectópica de HCG. El exceso de estrógenos puede ser suprarrenal (tumores feminizantes), deberse al aumento del sustrato de la aromatasa periférica (hiperplasias suprarrenales congénitas, insuficiencia hepática y tirotoxicosis) o a una mayor actividad de esta, en el *síndrome de exceso de aromatasa* (AEXS). La ginecomastia puede aparecer también tras recuperación de estados de desnutrición, enfermedades graves o cirugía.

Ingesta de fármacos. Los fármacos que pueden causar ginecomastia se refieren en la tabla 22-2. Pueden producir inhibición de la síntesis o acción de la testosterona (ketoconazol, alquilantes, espironolactona, cimetidina), tener efecto estrogénico directo (dietilestilbestrol, anovulatorios, digital) o aumentar la síntesis de estrógenos (gonadotropinas, clomifeno). El contacto casual o la aplicación cutánea de cremas o lociones con efecto estrogénico (aceite del árbol del té, aceite de lavanda) puede causar también ginecomastia.

Otras causas. Afecciones muy diversas, como enfermedades pleurales y pulmonares, distrofias musculares, paraplejías, pueden causar ginecomastia. Se ha descrito una forma familiar que cursa con desarrollo sexual normal, en varones fértiles, en los que se observa una elevación en el cociente 17-β-estradiol/testosterona.

Las ginecomastias más frecuentes son la puberal y la farmacológica.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la ginecomastia se conoce poco. En ella se implica la existencia de concentraciones excesivas de estrógenos, disminuidas de andrógenos, o bien una disminución en el cociente andrógenos/estrógenos. La presencia de concentraciones elevadas de estrógenos de forma mantenida sólo ha podido demostrarse en algunas neoplasias. En ocasiones, el defecto podría consistir en un aumento de la sensibilidad de la glándula mamaria a los estrógenos. En pacientes con ginecomastia aislada se ha demostrado un aumento de la actividad aromatasa de los fibroblastos, lo que podría justificar una mayor formación periférica de estrógenos a partir de la testosterona.

CUADRO CLÍNICO

La clínica consiste en el aumento visible de la glándula, que suele ser asintomático aunque, en caso de desarrollo rápido de la lesión, puede aparecer dolor local.

DIAGNÓSTICO

Se establece por la inspección y la palpación. Esta se realiza con el paciente en decúbito supino, con las manos en la nuca, palpando la glándula con el pulgar y el índice. La identificación del proceso causal sólo se logra en el 50% de los casos. Se debe realizar una cuidadosa historia clínica con especial atención al inicio del cuadro y los síntomas acompañantes y a los datos sugestivos de hepatopatía, nefropatía o neoplasia testicular y recordar que, en ocasiones, el tumor testicular puede aparecer meses después del inicio de la ginecomastia. Es obligada una anamnesis exhaustiva sobre los fármacos que toma el paciente, lo que incluye el uso o posible absorción casual de cremas o lociones tópicas.

Es importante comprobar el grado de virilización, el estado nutricional y el tamaño y consistencia testiculares. Los testículos pequeños

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 22-2 Fármacos y drogas que pueden causar ginecomastia

Gonadotropinas

Estrógenos

Andrógenos y anabolizantes esteroides

Antiandrógenos: flutamida, ciproterona, finasteride, bicalutamida
Quimioterápicos: alquilantes, metotrexato, imatinib
Bloqueadores de los canales del calcio: verapamil, nifedipino, diltiazem
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: captopril, enalapril
Otros antihipertensivos: reserpina, metildopa
Antidopaminérgicos: fenotiazinas, butirofenonas, metoclopramida, domperidona

Digitálicos

Psicofármacos: antidepresivos tricíclicos, diazepam, fenitoína, sulpiride, tandospirona
Drogas de abuso: alcohol, marihuana, heroína, metadona, anfetaminas
Antibióticos y antifúngicos: isoniazida, etionamida, ketoconazol, metronidazol
Antiácidos: cimetidina, ranitidina, omeprazol, lansoprazol
Antirretrovirales: estaduvina, lamivudina, didanosina, indinavir, nefinavir, ritonavir, efavirenz

Otros

Clomifeno
Megestrol
Espironolactona
Busulfán
D-penicilamina
Sales de oro
Alopurinol
Hormona del crecimiento
Ciclosporina
Minociclina
Teofilina

y duros sugieren un síndrome de Klinefelter. Los análisis deben incluir la función renal y hepática y la determinación de testosterona total y libre, estradiol, LH, FSH, PRL, HCG, TSH y α-fetoproteína. Las concentraciones muy elevadas de estrógenos sugieren una neoplasia suprarrenal, mientras que la elevación de β-HCG es un marcador de neoplasia (testicular, pulmonar o gastrointestinal). La estimulación de estradiol con HCG puede diferenciar una ginecomastia idiopática de la causada por un tumor de células de Leydig, en el que las concentraciones de 17-β-estradiol son más elevadas. Si se sospecha una neoplasia testicular o suprarrenal se practicará una ecografía o una TC, respectivamente.

En la mamografía se observa un aumento de densidad subareolar o un patrón heterogéneo difuso. En el estudio ecográfico, si predomina la hiperplasia ductal, se observa un área triangular hipoecogénica distal al pezón, mientras que si el tejido predominante es fibroglandular existe un patrón heterogéneo. Los pacientes con una neoplasia testicular pueden desarrollar ginecomastia por producción hormonal tumoral (HCG o estradiol) o como efecto de la quimioterapia, la radioterapia o la orquiectomía, lo que plantea problemas de diagnóstico diferencial entre recidiva y efecto secundario del tratamiento. La ginecomastia se considera un signo de mal pronóstico del cáncer de testículo. Las neoplasias son los procesos más importantes que han de descartarse ante una ginecomastia, aunque no los más frecuentes.

El *diagnóstico diferencial* se plantea con lipomastia o seudoginecomastia (aumento del tejido graso que se observa en pacientes obesos), lipomas, neurofibromatosis, leucemias, linfomas y carcinoma de mama. La palpación permite diferenciarlas, aunque si se plantean dudas, la mamografía, la ecografía y la biopsia o punción-aspiración ecodirigida son útiles en el diagnóstico diferencial. Cabe destacar que el cáncer de mama en el varón es excepcional, salvo en el síndrome de Klinefelter.

TRATAMIENTO

La ginecomastia puberal regresa espontáneamente en la mayoría de los casos. Es muy importante explicar al adolescente que se trata de un trastorno benigno, fisiológico y de resolución en general espontánea. En cuanto a otras ginecomastias, deben tratarse sus causas, siempre que sea posible. Las debidas a un fármaco suelen regresar tras suprimirlo. No existen ensayos clínicos controlados de tratamiento farmacológico de la ginecomastia ni fármacos con indicación para su tratamiento. Aun así, los más utilizados y con mejores resultados son los antiestrógenos como el tamoxifeno, en dosis de 10 a 20 mg/día vía oral durante 3 a 9 meses, y el raloxifeno. También se han observado buenos resultados con aplicación local de gel de dihidrotestosterona.

En la ginecomastia de larga evolución predomina la fibrosis sobre la hiperplasia, lo que dificulta la respuesta al tratamiento médico. La resección quirúrgica está indicada si existen problemas psicológicos graves, alcanza un tamaño importante y persiste más de 2 años. La irradiación de las mamas puede ser eficaz para evitar la aparición de ginecomastia debida a la terapia estrogénica en el cáncer de próstata. Si no se consigue identificar la causa, hay que realizar un seguimiento periódico del paciente.

GALACTORREA

CONCEPTO

Se denomina galactorrea a la secreción láctea de la glándula mamaria fuera del período puerperal y que persiste más de 6 meses. Puede ser espontánea o aparecer sólo tras maniobras de expresión. No obstante, en la mayoría de las mujeres multíparas puede existir una mínima secreción serosa tras la expresión de la mama que no indica anormalidad. La producción de leche en la mama se produce por la acción de la PRL y del lactógeno placentario sobre una glándula mamaria previamente impregnada por la acción de los estrógenos y progestágenos. Tras el parto, la succión del pezón es el estímulo que evita el descenso de las concentraciones de PRL. La tiroxina, la insulina, los glucocorticoides y la GH ejercen un efecto permisivo de la acción de las hormonas antes mencionadas.

ETIOLOGÍA

La galactorrea puede aparecer por distintos mecanismos (tabla 22-3). Los procesos hipotalámicos infiltrativos y la lesión del tallo hipofisario pueden producir hiperprolactinemia por fallo en la inhibición dopaminérgica. La toma de fármacos es la causa más frecuente de hiperprolactinemia (tabla 22-4). El aumento de TRH también puede causar discretas elevaciones de la PRL y galactorrea (hipotiroidismo primario). La disminución del aclaramiento de la PRL es otra causa de hiperprolactinemia en el hipotiroidismo, en la cirrosis hepática y en la insuficiencia renal crónica. Tras el trasplante renal, se normalizan las concentraciones de PRL en el 20%-75% de los casos. De las causas hipofisarias destacan los prolactinomas (síndrome de Forbes-Albright) y, con menor frecuencia, la acromegalia. En los adenomas no funcionantes, la hiperprolactinemia se produce como consecuencia de un déficit de su inhibición hipotalámica. Globalmente, una cuarta parte de los casos de galactorrea corresponde a tumores hipofisarios; otra cuarta parte, a otra etiología, y en un porcentaje importante de casos la causa no llega a descubrirse.

PATOGENIA

La galactorrea se debe a una disregulación de la secreción de estas hormonas, principalmente la PRL, lo que no equivale a afirmar que en todos los casos de galactorrea la concentración de PRL se halle elevada. Para que se inicie la secreción láctea es necesario el aumento de

Tabla 22-3 Causas de galactorrea

Por defecto en la inhibición hipotalámica de la secreción de prolactina
Por afección hipotalámica
- Tumores
- Histiocitosis X, sarcoidosis
- Irradiación, meningitis, encefalitis, hidrocefalia, isquemia

Por afección del tallo hipofisario
- Sección del tallo (traumática, quirúrgica)
- Compresión tumoral

Por fármacos con efecto antidopaminérgico

Por aumento de los factores liberadores de prolactina
Hipotiroidismo primario
Enfermedad de Addison
Enfermedad de Cushing

Por tumores productores de prolactina
Hipofisarios
- Prolactinomas
- Otros tumores hipofisarios

Producción ectópica de prolactina o lactógeno placentario
- Carcinoma broncógeno
- Hipernefroma
- Mola hidatiforme y coriocarcinoma

Por causas locales
Estimulación mecánica repetida
Traumatismos o cirugía torácicos
Infecciones locales: mastitis, herpes zóster
Acupuntura, *piercing*

Otras
Síndrome de la silla turca vacía
Insuficiencia renal crónica
Cirrosis hepática
Síndrome del ovario poliquístico
Carcinoma suprarrenal feminizante
Hipertiroidismo
Lesión medular
Porfiria aguda intermitente

Idiopática
Tras gestación
Tras anovulatorios
Del recién nacido

Tabla 22-4 Fármacos y drogas que pueden causar galactorrea

Neurolépticos
Haloperidol
Fenotiazinas
Butirofenonas
Risperidona

Antidepresivos
Imipramina
Amitriptilina
Clomipramina
Paroxetina
Fluoxetina
Sertralina
Olanzapina
Citalopram

Antihipertensivos
Reserpina
α-metildopa
Atenolol

Opiáceos
Morfina
Heroína

Antieméticos
Metoclopramida
Sulpirida
Domperidona

Otros
Cimetidina
Famotidina
Anovulatorios
Verapamilo
Isoniazida
Teofilina
Inhibidores de proteasas

PRL, pero concentraciones normales pueden ser suficientes para el mantenimiento del trastorno y, en algunos casos, pueden existir elevaciones de las concentraciones de PRL intermitentes. La hiperprolactinemia sólo se comprueba en el 30% de los casos de galactorrea y el aumento de PRL no siempre provoca galactorrea. En el varón con hiperprolactinemia, la galactorrea es rara porque sólo se produce si previamente la glándula mamaria se ha desarrollado por la acción estrogénica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de galactorrea se basa en la realización de una historia clínica detallada que incluya la historia menstrual, la existencia de esterilidad, la relación entre el inicio de la galactorrea y el período puerperal y los cambios en la libido o la aparición de impotencia. Se debe revisar la toma de fármacos con efecto hiperprolactinémico (v. tabla 22-4) y descartar la existencia de clínica sugestiva de hipotiroidismo, de lesiones hipofisarias o hipotalámicas y la estimulación mecánica repetida de la mama. La galactorrea puede observarse de forma espontánea o tras maniobras de expresión de la mama. Deben determinarse la PRL (en reposo a partir de una mezcla de tres extracciones sanguíneas a través de catéter separadas por 20 min, también denominada *pool*) y las hormonas tiroideas. Las concentraciones de PRL superiores a 150 ng/mL (6660 pmol/L) son sugestivas de prolactinoma (v. cap. 15, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis).

El *diagnóstico diferencial* se plantea frente a otras secreciones del pezón, como las sanguinolentas, serosas o purulentas, que se pueden observar en las neoplasias y en la enfermedad fibroquística. La hiperprolactinemia *per se* no causa ginecomastia. Esta puede deberse a hipogonadismo que puede estar causado por la hiperprolactinemia. El exceso de estrógenos puede provocar independientemente ginecomastia e hiperprolactinemia.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la causa del proceso. La corrección del hipotiroidismo se acompaña de la desaparición de la galactorrea. Lo mismo ocurre con el trasplante renal en el caso de la insuficiencia renal crónica. La supresión de los fármacos o la disminución de sus dosis pueden normalizar las concentraciones de PRL. Cuando no es posible suspender la medicación puede utilizarse bromocriptina u otros agonistas dopaminérgicos. Este tratamiento puede ser útil en la galactorrea idiopática, incluso cuando cursa con PRL normal, pero no siempre es necesario tratar a estas pacientes dado que, en la mayoría, el cuadro se soluciona de forma espontánea.

HIPOPLASIA E HIPERPLASIA MAMARIAS

La hipoplasia se puede observar en hipogonadismos, como el síndrome de Turner o la menopausia precoz. El tratamiento cíclico con estrógenos y progestágenos puede revertir la atrofia. El déficit total o

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

parcial del desarrollo mamario, en ocasiones sólo unilateral, puede existir en mujeres sin alteraciones endocrinológicas demostrables. Se ha atribuido a un déficit en la sensibilidad a los estrógenos y progestágenos y no responde a dosis sustitutivas. En la mujer, el síndrome de exceso de aromatasa (AEXS) puede provocar macromastia, junto con otros síntomas de exceso androgénico. Excepto en esta situación, no se han demostrado alteraciones endocrinológicas en la macromastia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Braunstein GH. Gynaecomastia. N Eng J Med 2007; 357: 1229-1237.

Carlson HE. Approach to the patient with gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 15-21.

Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: Pathophysiology, evaluation and management. Mayo Clin Proc 2009; 84: 1010-1015.

Síndrome carcinoide

CAPÍTULO 23

S. Gaztambide Sáenz

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

CONCEPTO

Los tumores carcinoides pertenecen a la familia de tumores neuroendocrinos, considerados en el pasado como indolentes pero potencialmente malignos. Las células neuroendocrinas están ampliamente distribuidas por el organismo: tubo digestivo, páncreas, pulmón, gónadas y timo. Los tumores carcinoides se localizan principalmente en el tracto gastrointestinal (65%) y en los pulmones (25%). Los de intestino delgado, y más concretamente los de íleon, son los más frecuentes, seguidos de los de recto, apéndice, colon y estómago. Los tumores carcinoides, aunque raros, son los más comunes entre las neoplasias gastroenteropancreáticas de origen neuroendocrino. Su incidencia se estima en 25 casos por millón de habitantes y año; se ha descrito un pico entre los 15 y 25 años y otro entre los 65 y 75 años; por debajo de los 50 años es dos veces más frecuente en mujeres y, en edades superiores, la proporción se invierte. El carcinoide tímico se incluye excepcionalmente en el MEN-1.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los tumores carcinoides se componen de nidos o cordones celulares de elementos homogéneos con núcleos regulares, mitosis escasas y citoplasma granulado. Según la reacción de los gránulos ante las sales de plata, los tumores se clasifican en argentafín-positivos o argentafín-negativos (bronquio, estómago, páncreas, tiroides).

Con técnicas de inmunohistoquímica se comprueba que el contenido de los gránulos corresponde a cromogranina A, enolasa específica neuronal o sinaptofisina, considerados como marcadores inespecíficos de células neuroendocrinas. Los gránulos pueden contener, además, los siguientes productos de secreción: serotonina, 5-hidroxitriptófano (5-HTP), histamina, calicreínas, taquicininas, catecolaminas, CRH, ACTH, gastrina, GH y otros. Estas sustancias, liberadas a la circulación sistémica, son responsables de la sintomatología del síndrome carcinoide.

La clasificación de la OMS (tabla 23-1) se basa en el tamaño del tumor y su localización, las características histológicas incluida su extensión más allá de la mucosa e invasión vascular, proliferación celular y presencia de metástasis. La proliferación celular se valora según el número de mitosis y el porcentaje de positividad del marcador de proliferación celular Ki-67, lo que permite diferenciar grados de malignidad y también establecer un pronóstico. La sobreexpresión de la proteína p53 se ha relacionado con un peor pronóstico.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los tumores carcinoides son asintomáticos y se diagnostican de forma casual al realizar pruebas de imagen o en autopsias. Los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos, lo cual suele retrasar el diagnóstico en 2 a 3 años.

La forma de presentación clínica depende de la localización del tumor, de su extensión y de la producción hormonal. El producto hormonal clásico es la serotonina y sus metabolitos. Su exceso causa el síndrome carcinoide, por lo que conviene recordar su metabolismo (fig. 23-1).

La obstrucción intestinal y/o el dolor abdominal son los síntomas más frecuentes en los carcinoides intestinales. El carcinoide pulmonar puede ser diagnosticado de forma casual a partir de una radiografía de tórax, a consecuencia de un síndrome carcinoide por la producción de serotonina, 5-hidroxitriptófano o histamina o por la presentación de un síndrome de Cushing debido a la secreción de CRH o ACTH por el tumor.

Únicamente un 10% de los pacientes presenta un síndrome carcinoide; para ello es necesaria la presencia de metástasis hepáticas excepto en algunos carcinoides bronquiales. Los carcinoides de intestino delgado son los que tienen mayor riesgo; este es mínimo en los de apéndice o recto e intermedio en los de otras localizaciones. La rubefacción ocurre en el 85% de los pacientes. Se caracteriza por un enrojecimiento súbito de cara, cuello y tórax superior, con sensación de calor, que dura de segundos a varios minutos, con taquicardia y disminución de la presión arterial, lagrimeo y edema facial; en ocasiones puede prolongarse durante varias horas. La rubefacción puede aparecer de forma espontánea o en situaciones de estrés, ingesta de alcohol,

Tabla 23-1 Clasificación de los tumores carcinoides (OMS, 2000)

TUMORES NEUROENDOCRINOS BIEN DIFERENCIADOS	CARCINOMA NEUROENDOCRINO BIEN DIFERENCIADO	CARCINOMA NEUROENDOCRINO POBREMENTE DIFERENCIADO
Positividad celular de *Ki-67* < 2% Comportamiento benigno Confinado a la mucosa-submucosa, no angioinvasivo ≤1 cm para los tumores de intestino delgado ≤2 cm para los tumores de colon-recto y apéndice Comportamiento incierto Confinado a la mucosa-submucosa, no angioinvasivo >1 cm para los tumores de intestino delgado >2 cm para los tumores de colon-recto y apéndice	Positividad celular de *Ki-67* 2%-15% Maligno Invasión de la muscular propia o más profundo o con metástasis, con o sin síndrome carcinoide	Positividad celular de *Ki-67* > 15% Alto grado de malignidad Carcinoma de células pequeñas

parcial del desarrollo mamario, en ocasiones sólo unilateral, puede existir en mujeres sin alteraciones endocrinológicas demostrables. Se ha atribuido a un déficit en la sensibilidad a los estrógenos y progestágenos y no responde a dosis sustitutivas. En la mujer, el síndrome de exceso de aromatasa (AEXS) puede provocar macromastia, junto con otros síntomas de exceso androgénico. Excepto en esta situación, no se han demostrado alteraciones endocrinológicas en la macromastia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Braunstein GH. Gynaecomastia. N Eng J Med 2007; 357: 1229-1237.

Carlson HE. Approach to the patient with gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 15-21.

Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: Pathophysiology, evaluation and management. Mayo Clin Proc 2009; 84: 1010-1015.

Síndrome carcinoide

CAPÍTULO 23

S. Gaztambide Sáenz

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

CONCEPTO

Los tumores carcinoides pertenecen a la familia de tumores neuroendocrinos, considerados en el pasado como indolentes pero potencialmente malignos. Las células neuroendocrinas están ampliamente distribuidas por el organismo: tubo digestivo, páncreas, pulmón, gónadas y timo. Los tumores carcinoides se localizan principalmente en el tracto gastrointestinal (65%) y en los pulmones (25%). Los de intestino delgado, y más concretamente los de íleon, son los más frecuentes, seguidos de los de recto, apéndice, colon y estómago. Los tumores carcinoides, aunque raros, son los más comunes entre las neoplasias gastroenteropancreáticas de origen neuroendocrino. Su incidencia se estima en 25 casos por millón de habitantes y año; se ha descrito un pico entre los 15 y 25 años y otro entre los 65 y 75 años; por debajo de los 50 años es dos veces más frecuente en mujeres y, en edades superiores, la proporción se invierte. El carcinoide tímico se incluye excepcionalmente en el MEN-1.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los tumores carcinoides se componen de nidos o cordones celulares de elementos homogéneos con núcleos regulares, mitosis escasas y citoplasma granulado. Según la reacción de los gránulos ante las sales de plata, los tumores se clasifican en argentafín-positivos o argentafín-negativos (bronquio, estómago, páncreas, tiroides).

Con técnicas de inmunohistoquímica se comprueba que el contenido de los gránulos corresponde a cromogranina A, enolasa específica neuronal o sinaptofisina, considerados como marcadores inespecíficos de células neuroendocrinas. Los gránulos pueden contener, además, los siguientes productos de secreción: serotonina, 5-hidroxitriptófano (5-HTP), histamina, calicreínas, taquicininas, catecolaminas, CRH, ACTH, gastrina, GH y otros. Estas sustancias, liberadas a la circulación sistémica, son responsables de la sintomatología del síndrome carcinoide.

La clasificación de la OMS (tabla 23-1) se basa en el tamaño del tumor y su localización, las características histológicas incluida su extensión más allá de la mucosa e invasión vascular, proliferación celular y presencia de metástasis. La proliferación celular se valora según el número de mitosis y el porcentaje de positividad del marcador de proliferación celular Ki-67, lo que permite diferenciar grados de malignidad y también establecer un pronóstico. La sobreexpresión de la proteína p53 se ha relacionado con un peor pronóstico.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los tumores carcinoides son asintomáticos y se diagnostican de forma casual al realizar pruebas de imagen o en autopsias. Los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos, lo cual suele retrasar el diagnóstico en 2 a 3 años.

La forma de presentación clínica depende de la localización del tumor, de su extensión y de la producción hormonal. El producto hormonal clásico es la serotonina y sus metabolitos. Su exceso causa el síndrome carcinoide, por lo que conviene recordar su metabolismo (fig. 23-1).

La obstrucción intestinal y/o el dolor abdominal son los síntomas más frecuentes en los carcinoides intestinales. El carcinoide pulmonar puede ser diagnosticado de forma casual a partir de una radiografía de tórax, a consecuencia de un síndrome carcinoide por la producción de serotonina, 5-hidroxitriptófano o histamina o por la presentación de un síndrome de Cushing debido a la secreción de CRH o ACTH por el tumor.

Únicamente un 10% de los pacientes presenta un síndrome carcinoide; para ello es necesaria la presencia de metástasis hepáticas excepto en algunos carcinoides bronquiales. Los carcinoides de intestino delgado son los que tienen mayor riesgo; este es mínimo en los de apéndice o recto e intermedio en los de otras localizaciones. La rubefacción ocurre en el 85% de los pacientes. Se caracteriza por un enrojecimiento súbito de cara, cuello y tórax superior, con sensación de calor, que dura de segundos a varios minutos, con taquicardia y disminución de la presión arterial, lagrimeo y edema facial; en ocasiones puede prolongarse durante varias horas. La rubefacción puede aparecer de forma espontánea o en situaciones de estrés, ingesta de alcohol,

Tabla 23-1 Clasificación de los tumores carcinoides (OMS, 2000)

TUMORES NEUROENDOCRINOS BIEN DIFERENCIADOS	CARCINOMA NEUROENDOCRINO BIEN DIFERENCIADO	CARCINOMA NEUROENDOCRINO POBREMENTE DIFERENCIADO
Positividad celular de *Ki-67* < 2% Comportamiento benigno Confinado a la mucosa-submucosa, no angioinvasivo ≤1 cm para los tumores de intestino delgado ≤2 cm para los tumores de colon-recto y apéndice Comportamiento incierto Confinado a la mucosa-submucosa, no angioinvasivo >1 cm para los tumores de intestino delgado >2 cm para los tumores de colon-recto y apéndice	Positividad celular de *Ki-67* 2%-15% Maligno Invasión de la muscular propia o más profundo o con metástasis, con o sin síndrome carcinoide	Positividad celular de *Ki-67* > 15% Alto grado de malignidad Carcinoma de células pequeñas

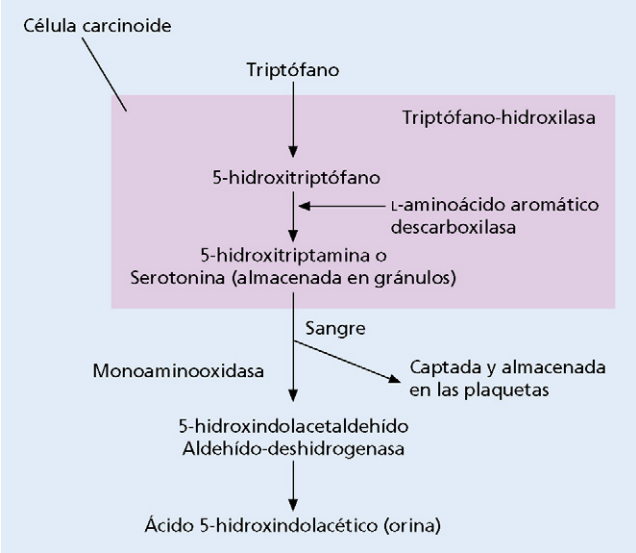


Figura 23-1 Metabolismo de la serotonina.

comida o fármacos. Si la enfermedad avanza, estos episodios pueden ser cada vez más frecuentes e intensos y debido a la vasodilatación prolongada el paciente adquiere una coloración rojo-violácea permanente, con telangiectasias y fibrosis, y deja de percibir la sensación de calor (fig. 23-2). Aunque la fisiopatología de la rubefacción se desconoce, se relaciona con la producción de bradicininas, taquicininas o histamina, todas ellas vasodilatadoras. Pueden observarse lesiones cutáneas de tipo pelagra, secundarias al consumo y ulterior deficiencia de triptófano.

La diarrea ocurre hasta en un 80% de los pacientes. En algunos casos puede ser invalidante y no coincide necesariamente con los episodios de rubefacción. Aunque se considera que la serotonina es la responsable de la diarrea, por su acción sobre la motilidad y la secreción intestinal, también pueden contribuir a ella otros factores (linfangiectasia, resecciones intestinales, fibrosis mesentérica). Puede acompañarse de dolor abdominal, borborigmos y esteatorrea. La malabsorción intestinal es infrecuente.

Las crisis de broncoespasmo con sibilancias y disnea son menos frecuentes (15%) y suelen coincidir con los episodios de rubefacción. Fisiopatológicamente se deben a una contracción del músculo liso bronquial con edema local de las vías aéreas, por acción de las bradicininas y las taquicininas.

La frecuencia de afección cardíaca, secundaria a lesiones fibróticas en placas en el endocardio, válvulas cardíacas, aurículas y ventrículos, depende del criterio diagnóstico utilizado, que oscila desde un 33% si se considera la expresión clínica hasta un 70% si se realiza ecocardiografía. El tratamiento farmacológico con análogos de somatostatina ha descendido su frecuencia a un 10%-15%.

En estos pacientes son frecuentes las metástasis hepáticas. El hecho de que las lesiones aparezcan principalmente en el corazón derecho induce a pensar que las sustancias con capacidad de producir fibrosis se liberan directamente al corazón derecho y son inactivadas en la circulación pulmonar ya que, a excepción de pacientes con carcinoides pulmonares, la afección del corazón izquierdo es excepcional. La serotonina y las taquicininas pueden inducir localmente la formación

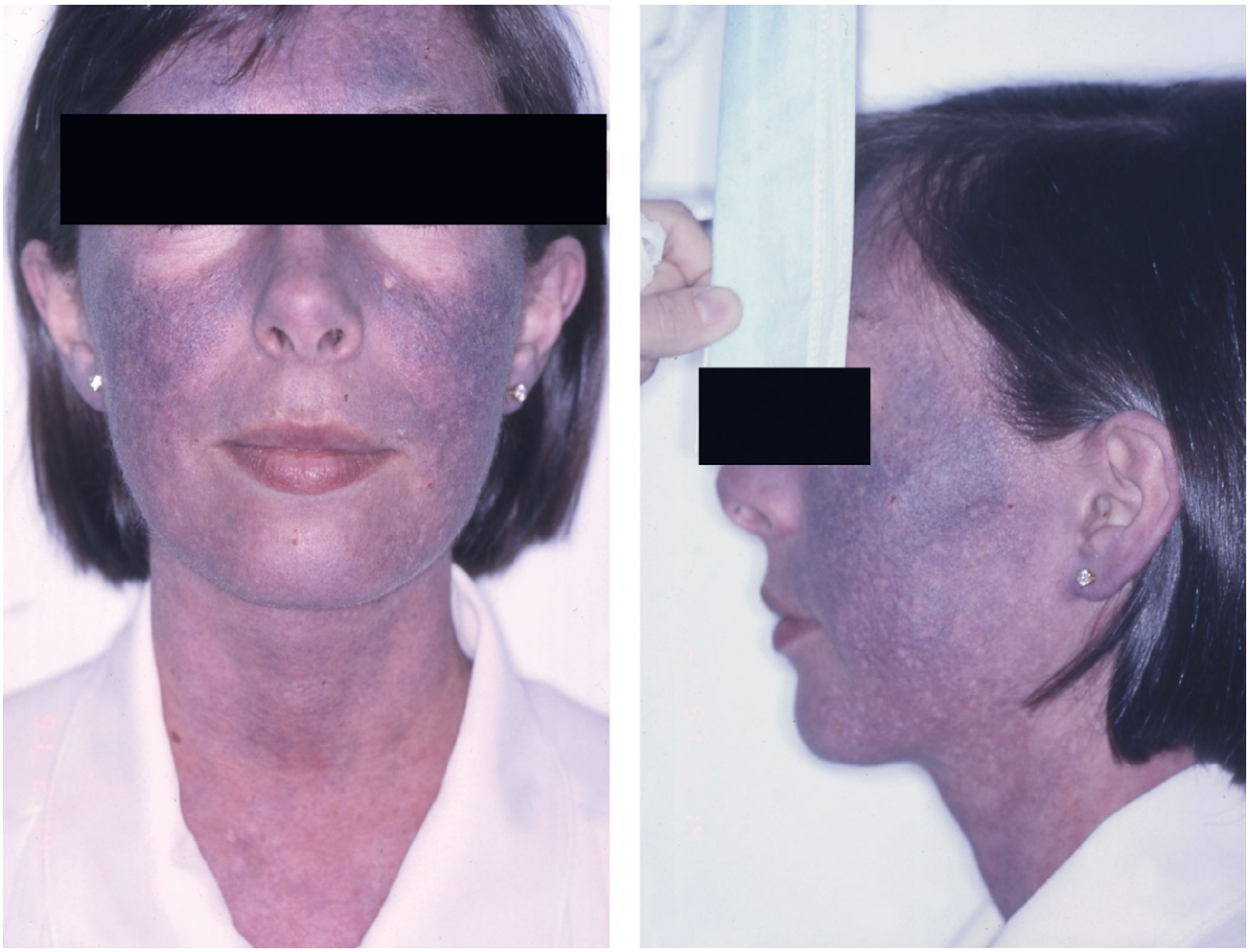


Figura 23-2 Vasodilatación cutánea y telangiectasias en una paciente con síndrome carcinoide.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de las placas fibróticas a través de otros mediadores. La fibrosis no es únicamente cardíaca, sino que puede desarrollarse en otras localizaciones, para dar lugar a síndromes fibrosclerosantes en pericardio, peritoneo, retroperitoneo o pene.

Los carcinoides gástricos producen histamina con mayor frecuencia y los episodios de rubefacción se acompañan de picor; además, presentan una prevalencia elevada de úlcera péptica. Estos tumores carecen de descarboxilasa, por lo que el metabolito que está aumentado es el 5-HTP. Los carcinoides bronquiales presentan síntomas típicos de síndrome carcinoide antes de desarrollar metástasis y pueden cursar con lesiones fibróticas de corazón izquierdo y metástasis óseas.

Ocasionalmente, estos tumores pueden producir un síndrome de Cushing o un aspecto acromegálico por la secreción de otros productos hormonales. Un 10% de los casos forma parte de un MEN-1.

DIAGNÓSTICO

El mejor test bioquímico para el diagnóstico es la medida del ácido 5-hidroxiindol acético (5-HIAA) en orina de 24 h, como metabolito final de la serotonina; debe confirmarse la exclusión de la dieta, en los días previos a la realización de la prueba, de algunos alimentos (plátanos, nueces, piñas, ciruelas) o fármacos. Esta medida no es necesaria si se utiliza la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con detección electroquímica. La medición de serotonina y 5-HIAA plaquetarios evita también este problema pero queda limitada a algunos centros de investigación. En el carcinoide bronquial o gástrico que carece de la decarboxilasa necesaria para transformar el 5-hidroxitriptófano en serotonina, el metabolito aumentado es 5-hidroxitriptófano, en lugar de la serotonina o 5-HIIA. A pesar de ello, en ocasiones pueden encontrarse valores discretamente elevados por decarboxilación del 5-hidroxitriptófano en el intestino.

La cromogranina A es útil como marcador sérico de tumor neuroendocrino, pero es poco específica de tumor carcinoide. Los tumores que cursan con concentraciones elevadas de cromogranina A tienen peor pronóstico. La medición de otros productos hormonales (ACTH, cortisol, IGF-1, IGF-2) sólo se requiere si aparecen síntomas sugestivos de su hiperproducción.

Una vez realizado el diagnóstico bioquímico debe hacerse un diagnóstico de localización del tumor primitivo, de la presencia y extensión de metástasis, así como un diagnóstico histopatológico. En el momento actual, la prueba más sensible es el octreoscan, gammagrafía con octreótido marcado con indio-111 (^{111}In) que se une a los receptores de la somatostatina, presentes en estos tumores, y permite la visualización de la lesión primaria y de las metástasis. La TC y la RM siguen siendo las técnicas más utilizadas. La PET con 5-hidroxitriptófano es una prueba más incierta y de acceso más limitado. La enteroscopia o cápsula endoscópica son técnicas útiles para tumores de intestino delgado. La ecografía endoscópica ayuda en la localización de tumores duodenales o pancreáticos. Otras pruebas, como el tránsito intestinal baritado, dan una menor información. Dado que la mayoría de los síndromes carcinoides tiene metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico, la biopsia hepática es otra prueba diagnóstica que puede ser de utilidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento es multidisciplinar, depende de la forma de presentación clínica y del estadio evolutivo y requiere a lo largo del proceso de diferentes métodos. El único tratamiento potencialmente curativo es la exéresis quirúrgica. Cuando no es posible o existen metástasis a distancia no extirpables en su totalidad, el tratamiento debe orientarse al control de los síntomas y la prevención del crecimiento del tumor.

Los análogos de somatostatina disminuyen la frecuencia y/o intensidad de la rubefacción, la diarrea y el broncoespasmo, y también los marcadores bioquímicos; se ha observado estabilización del tumor y, excepcionalmente, reducción del mismo. Este tratamiento, además de mejorar la calidad de vida, prolonga la supervivencia. Sus efectos adversos más frecuentes son borborigmos, esteatorrea y litiasis biliar hasta en un 20%, que suele ser asintomática. En el tratamiento crónico se administran análogos de liberación prolongada por vía intramuscular (octreótido-LAR) cada 28 días o por vía subcutánea profunda (gel de lanreótido) cada 28 o 56 días según las necesidades. En caso de crisis puede administrarse simultáneamente octreótido simple por vía subcutánea cada 8 h para controlar los síntomas de forma rápida y en espera de alcanzar concentraciones terapéuticas estables con los de liberación prolongada. El tratamiento con IFN-α se recomienda generalmente como segunda opción. Tiene un efecto similar, pero un perfil de seguridad menos favorable (fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso). La combinación de ambos fármacos no ha demostrado un efecto sinérgico.

Cuando las metástasis hepáticas no son resecables puede disminuirse la masa tumoral y sus productos de secreción mediante embolización arterial, radiofrecuencia o crioterapia. La embolización arterial percutánea de la arteria hepática provoca una necrosis isquémica del tejido tumoral; si se añaden citostáticos (doxorrubicina o cisplatino) al agente embolizante, el procedimiento se denomina quimioembolización. La ablación mediante radiofrecuencia produce una necrosis por coagulación secundaria a la generación de calor. La crioterapia induce formación de cristales intra- y extracelulares, deshidratación y muerte celular.

La quimioterapia, en diversas combinaciones, produce respuestas variables según el grado de malignidad del tumor. Los resultados mejoran si se combina con quimioembolización de la arteria hepática. En todo caso, debe tenerse en cuenta el estado general del paciente y la evolución del crecimiento tumoral, valorando los efectos secundarios del tratamiento.

Un tratamiento más novedoso y esperanzador es el que emplea radiofármacos (análogos de somatostatina unidos a radionúclidos) que, a través de la radiación emitida, dañan el DNA y provocan la muerte celular. Los radionúclidos utilizados son ^{111}In, ^{90}Y y ^{177}Lu.

Un futuro potencial en el tratamiento farmacológico puede ser la pasireótida, un análogo de la somatostatina con capacidad de unión a mayor número de receptores y nuevas moléculas con efecto antitumoral, tales como rapamicina (inhibición de la división celular) o sunitinib (inhibición de la angiogénesis).

Otros tratamientos incluyen administración de niacina para evitar las alteraciones cutáneas secundarias al consumo aumentado de triptófano en el tumor; salbutamol como broncodilatador que actúa sobre los receptores β-adrenérgicos y no induce rubefacción. En caso de diarrea puede utilizarse loperamida y los bloqueantes H_1 y H_2 pueden ser útiles en tumores con secreción de histamina. Si existe enfermedad cardíaca se aplicará el tratamiento correspondiente, y en casos de dolor por metástasis óseas puede administrarse radioterapia local en dosis bajas.

PROFILAXIS Y PRONÓSTICO

El cambio en el estilo de vida, evitando el estrés y algunos alimentos, condimentos o fármacos, puede facilitar la disminución en el número de crisis. La presencia de clínica de síndrome carcinoide, enfermedad cardíaca y metástasis se ha asociado a una menor supervivencia. El 90% de los pacientes que tiene un síndrome carcinoide presenta metástasis en el momento del diagnóstico que limitan la supervivencia a un 67% a los 5 años; el pronóstico es aún peor en casos con enfermedad cardíaca.

El origen del tumor, su tamaño y capacidad para producir metástasis, condicionan el pronóstico. Los originados en el apéndice y el recto tienen mayor supervivencia que los de estómago, colon e intestino delgado. Estos últimos producen metástasis con mayor frecuencia. Las concentraciones más elevadas de 5-HIAA y cromogranina A se han asociado a mayor gravedad de la enfermedad y menor supervivencia.

Las características histológicas también marcan diferencias en el pronóstico: una mayor desdiferenciación celular se asocia a una menor supervivencia. El marcador de proliferación celular, Ki-67, se ha correlacionado con el tamaño del tumor, invasión linfática, metástasis y menor supervivencia. Aunque poco frecuente, la sobreexpresión de p53 confiere generalmente peor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Modlin IM, Öberg k, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008; 9: 61-72.

Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 169-188.

Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. J Surg Oncol 2005; 89: 151-160.

Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: A clinical review. Oncologist 2005; 10: 123-131.

Tumores endocrinos múltiples de base heredofamiliar

S. Gaztambide Sáenz

CAPÍTULO 24

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

La afección neoplásica de varias glándulas endocrinas en un mismo paciente se conoce desde principios del siglo xx. Desde entonces se han definido varias entidades clínicas, hereditarias y con un modelo de transmisión autosómico dominante. Así, cada familiar de primer grado tiene un 50% de posibilidades de ser portador de la enfermedad y desarrollarla. Un diagnóstico precoz disminuye la morbimortalidad y permite centrar la atención en los portadores. La penetrancia, o riesgo de presentar el cuadro clínico completo, es elevada. Las lesiones anatomopatológicas varían desde la hiperplasia hasta el adenoma o carcinoma y pueden ser multicéntricas; una intervención temprana evitaría la evolución de las lesiones, las complicaciones derivadas de la hipersecreción hormonal y la posibilidad de desarrollar metástasis.

Son enfermedades raras y, aunque se conocen varias entidades clínicas, las principales son tres: a) neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o síndrome de Wermer o MEN-1 (hiperplasia de paratiroides, tumor pancreático neuroendocrino, adenoma hipofisario anterior); b) neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o síndrome de Sipple o MEN-2A (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperplasia de paratiroides), y c) neoplasia endocrina múltiple tipo 2B o MEN-2B o MEN-3) (tabla 24-1).

Tabla 24-1 Clasificación de los tumores endocrinos múltiples de base heredofamiliar

DENOMINACIÓN	GLÁNDULA AFECTADA	SINTOMATOLOGÍA
MEN-1	Paratiroides	Hiperparatiroidismo
	Páncreas	Gastrinoma
		Insulinoma
	Hipófisis	Prolactinoma
		Acromegalia
		Adenoma no funcional
Otros tumores:		
Endocrinos: corteza suprarrenal, carcinoide bronquial y tímico		
No endocrinos: lipoma, angiofibroma, colagenoma		
MEN-2A	Tiroides	Carcinoma medular
	Médula suprarrenal	Feocromocitoma
	Paratiroides	Hiperparatiroidismo primario
MEN-2B o MEN-3	Tiroides	Carcinoma medular
	Médula suprarrenal	Feocromocitoma
		Neuromas
		Dismorfias: hábito marfanoide, aracnodactilia, hiperlaxitud articular

MEN: neoplasia endocrina múltiple.

La patogenia de la MEN es genética. El gen *MEN1* se considera un gen supresor tumoral y requiere dos mutaciones, una primera heredada del progenitor afectado y presente en todas las células del organismo y una segunda en el alelo del progenitor sano, para la transformación neoplásica. El gen causante de la MEN-2, *c-RET,* es un protooncogén, y se precisa una única mutación en el alelo heredado del progenitor afectado para el crecimiento tumoral en tejidos específicos.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1 (MEN-1 O SÍNDROME DE WERMER)

Es una enfermedad rara y muchas veces no reconocida y dado que la afección de las diferentes glándulas puede no ser simultánea, se necesita un alto grado de sospecha clínica para ser diagnosticada. Su prevalencia se estima en el intervalo 0,02-0,2 casos por 1000 habitantes, distribuida por igual en ambos sexos. Existe una forma esporádica y otra familiar, y es difícil establecer la separación entre ambas, ya que la expresión de la forma familiar puede verse alterada por el fallecimiento de los antecesores antes de haber desarrollado el síndrome clínico. Las formas esporádicas o debidas a mutaciones *de novo* son inferiores al 10%. La enfermedad se hereda de forma autosómica dominante, con un alto grado de penetrancia y expresión variable. El gen responsable se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13), gen *MEN1* que codifica una proteína, menina, a la que se ha implicado en la regulación de la transcripción, la replicación del DNA o el ciclo celular.

Los individuos afectados pueden presentar la tríada clásica de tumores de paratiroides, páncreas endocrino e hipófisis anterior, sin olvidar que se han descrito otros tumores endocrinos (adenoma suprarrenal, carcinoide tímico) y no endocrinos (lipoma, angiofibroma, colagenoma) asociados. No existe una correlación entre genotipo y fenotipo. La expresión clínica de cada uno de los tres principales componentes de la MEN-1, dentro de las familias afectadas, es variable. En el momento del diagnóstico, el hiperparatiroidismo está presente en casi todos los pacientes, pero la coexistencia de la afección de las tres glándulas sólo se da en un tercio de ellos.

La sintomatología clínica suele aparecer entre la tercera y la quinta década de la vida, aunque desde que existe la posibilidad de realizar el diagnóstico genético se identifican portadores asintomáticos con edades inferiores. La morbilidad y la mortalidad de la MEN-1 se relacionan con los tumores pancreáticos y especialmente con los secretores de gastrina; igualmente, la presencia de un carcinoide tímico empeora el pronóstico.

La entidad debe sospecharse cuando un paciente presenta dos de los tres tipos de tumores principales o un único tumor en el seno de una familia afectada. La alteración del gen *MEN1* no explica todos los casos. Se han descrito 6 familias con clínica de MEN-1, sin mutación en el gen *MEN1* pero con una mutación en el gen *P27KIP1* que codifica una proteína que interviene en la regulación del ciclo celular.

HIPERPARATIROIDISMO

Alrededor del 10%-15% de los casos de hiperparatiroidismo primario son familiares y se deben mayoritariamente a una MEN-1 o MEN-2A y en menor grado a otras enfermedades heredofamiliares

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Modlin IM, Öberg k, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008; 9: 61-72.

Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 169-188.

Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. J Surg Oncol 2005; 89: 151-160.

Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: A clinical review. Oncologist 2005; 10: 123-131.

Tumores endocrinos múltiples de base heredofamiliar

S. Gaztambide Sáenz

CAPÍTULO 24

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

La afección neoplásica de varias glándulas endocrinas en un mismo paciente se conoce desde principios del siglo xx. Desde entonces se han definido varias entidades clínicas, hereditarias y con un modelo de transmisión autosómico dominante. Así, cada familiar de primer grado tiene un 50% de posibilidades de ser portador de la enfermedad y desarrollarla. Un diagnóstico precoz disminuye la morbimortalidad y permite centrar la atención en los portadores. La penetrancia, o riesgo de presentar el cuadro clínico completo, es elevada. Las lesiones anatomopatológicas varían desde la hiperplasia hasta el adenoma o carcinoma y pueden ser multicéntricas; una intervención temprana evitaría la evolución de las lesiones, las complicaciones derivadas de la hipersecreción hormonal y la posibilidad de desarrollar metástasis.

Son enfermedades raras y, aunque se conocen varias entidades clínicas, las principales son tres: a) neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o síndrome de Wermer o MEN-1 (hiperplasia de paratiroides, tumor pancreático neuroendocrino, adenoma hipofisario anterior); b) neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o síndrome de Sipple o MEN-2A (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperplasia de paratiroides), y c) neoplasia endocrina múltiple tipo 2B o MEN-2B o MEN-3) (tabla 24-1).

Tabla 24-1 Clasificación de los tumores endocrinos múltiples de base heredofamiliar

DENOMINACIÓN	GLÁNDULA AFECTADA	SINTOMATOLOGÍA
MEN-1	Paratiroides	Hiperparatiroidismo
	Páncreas	Gastrinoma
		Insulinoma
	Hipófisis	Prolactinoma
		Acromegalia
		Adenoma no funcional
Otros tumores:		
Endocrinos: corteza suprarrenal, carcinoide bronquial y tímico		
No endocrinos: lipoma, angiofibroma, colagenoma		
MEN-2A	Tiroides	Carcinoma medular
	Médula suprarrenal	Feocromocitoma
	Paratiroides	Hiperparatiroidismo primario
MEN-2B o MEN-3	Tiroides	Carcinoma medular
	Médula suprarrenal	Feocromocitoma
		Neuromas
		Dismorfias: hábito marfanoide, aracnodactilia, hiperlaxitud articular

MEN: neoplasia endocrina múltiple.

La patogenia de la MEN es genética. El gen *MEN1* se considera un gen supresor tumoral y requiere dos mutaciones, una primera heredada del progenitor afectado y presente en todas las células del organismo y una segunda en el alelo del progenitor sano, para la transformación neoplásica. El gen causante de la MEN-2, *c-RET,* es un protooncogén, y se precisa una única mutación en el alelo heredado del progenitor afectado para el crecimiento tumoral en tejidos específicos.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1 (MEN-1 O SÍNDROME DE WERMER)

Es una enfermedad rara y muchas veces no reconocida y dado que la afección de las diferentes glándulas puede no ser simultánea, se necesita un alto grado de sospecha clínica para ser diagnosticada. Su prevalencia se estima en el intervalo 0,02-0,2 casos por 1000 habitantes, distribuida por igual en ambos sexos. Existe una forma esporádica y otra familiar, y es difícil establecer la separación entre ambas, ya que la expresión de la forma familiar puede verse alterada por el fallecimiento de los antecesores antes de haber desarrollado el síndrome clínico. Las formas esporádicas o debidas a mutaciones *de novo* son inferiores al 10%. La enfermedad se hereda de forma autosómica dominante, con un alto grado de penetrancia y expresión variable. El gen responsable se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13), gen *MEN1* que codifica una proteína, menina, a la que se ha implicado en la regulación de la transcripción, la replicación del DNA o el ciclo celular.

Los individuos afectados pueden presentar la tríada clásica de tumores de paratiroides, páncreas endocrino e hipófisis anterior, sin olvidar que se han descrito otros tumores endocrinos (adenoma suprarrenal, carcinoide tímico) y no endocrinos (lipoma, angiofibroma, colagenoma) asociados. No existe una correlación entre genotipo y fenotipo. La expresión clínica de cada uno de los tres principales componentes de la MEN-1, dentro de las familias afectadas, es variable. En el momento del diagnóstico, el hiperparatiroidismo está presente en casi todos los pacientes, pero la coexistencia de la afección de las tres glándulas sólo se da en un tercio de ellos.

La sintomatología clínica suele aparecer entre la tercera y la quinta década de la vida, aunque desde que existe la posibilidad de realizar el diagnóstico genético se identifican portadores asintomáticos con edades inferiores. La morbilidad y la mortalidad de la MEN-1 se relacionan con los tumores pancreáticos y especialmente con los secretores de gastrina; igualmente, la presencia de un carcinoide tímico empeora el pronóstico.

La entidad debe sospecharse cuando un paciente presenta dos de los tres tipos de tumores principales o un único tumor en el seno de una familia afectada. La alteración del gen *MEN1* no explica todos los casos. Se han descrito 6 familias con clínica de MEN-1, sin mutación en el gen *MEN1* pero con una mutación en el gen *P27KIP1* que codifica una proteína que interviene en la regulación del ciclo celular.

HIPERPARATIROIDISMO

Alrededor del 10%-15% de los casos de hiperparatiroidismo primario son familiares y se deben mayoritariamente a una MEN-1 o MEN-2A y en menor grado a otras enfermedades heredofamiliares

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mucho menos frecuentes. Es la entidad más común del síndrome y alcanza prácticamente el 100% de penetrancia hacia los 60 años. La hipercalcemia es la primera alteración observada en el 90% de los casos.

El sustrato morfológico más frecuente es la hiperplasia de las paratiroides, aunque también es posible hallar múltiples adenomas en casos diagnosticados tardíamente. Más raramente se ha descrito la existencia de un carcinoma paratiroideo.

Los síntomas y signos de hiperparatiroidismo en la MEN-1 son similares a los del hiperparatiroidismo primario aislado esporádico, si bien en los últimos años la expresión clínica es mínima al haberse incorporado la medición de la calcemia en los análisis sistemáticos. El diagnóstico se efectúa al detectar hipercalcemia e hipofosforemia con concentraciones de PTH inapropiadamente elevadas.

El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tejido responsable de la hipersecreción de PTH para evitar la sintomatología derivada de la hipercalcemia y el riesgo que esta representa para el desarrollo de otros tumores. La técnica quirúrgica recomendada es la paratiroidectomía casi total o total con autoinjerto de fragmentos glandulares en brazo, región paraesternal o escapular que facilitarían su extirpación en caso de recidiva.

TUMORES PANCREÁTICOS

En su mayoría causan síntomas por hiperproducción hormonal; los más frecuentes son los que secretan gastrina o insulina. Sin embargo, la producción hormonal puede ser variada, múltiple, cambiante en el tiempo y sin traducción clínica. Las lesiones son generalmente multicéntricas, de tamaño variable, con capacidad de invadir estructuras próximas y de ocasionar metástasis a distancia. Generalmente se diagnostican a partir de los 40 años.

Insulinoma

Es un tumor originado en las células β de los islotes de Langerhans caracterizado por la secreción incontrolada y excesiva de insulina que aparece en aproximadamente un tercio de los pacientes con MEN-1. Es el segundo tumor en orden de frecuencia y generalmente es benigno. El riesgo de malignización del insulinoma en la MEN-1 se sitúa en torno al 25%, porcentaje superior al observado en el insulinoma esporádico (5%-15%). La presentación clínica de este tumor consiste en la sintomatología propia de la hipoglucemia que ocasiona.

El diagnóstico se efectúa al demostrar una glucemia baja en presencia de una insulinemia inapropiadamente elevada de forma casual o durante la realización de un test de ayuno; de igual manera, las concentraciones de péptido-C medidas de forma simultánea estarán inapropiadamente elevadas y deberá excluirse toma de fármacos secretagogos. Una proinsulina elevada puede ser útil en el diagnóstico. Para la localización del tumor son útiles la TC helicoidal con contraste y la ecografía endoscópica. En ocasiones puede ser necesario practicar una arteriografía selectiva, ya que el 50% puede presentar vascularización alterada en el área tumoral. La arteriografía selectiva con infusión de calcio y toma de muestras de insulina en las diferentes áreas vasculares puede igualmente ayudar en su localización. Ante la frecuente existencia de tumores múltiples, así como de hiperplasia difusa de células β, para el tratamiento de estos pacientes se recomienda en general la realización de una pancreatectomía subtotal. Si persiste la clínica, por la existencia de metástasis o restos pancreáticos tumorales, pueden utilizarse fármacos hiperglucemiantes, como el diazóxido o análogos de la somatostatina. Si existen metástasis puede valorarse el uso de estreptozotocinal, aunque, dados los efectos secundarios de este fármaco, sus posibles beneficios son muy limitados.

Gastrinoma

Es el tumor más frecuente; aproximadamente el 60% de los tumores insulares de los pacientes con MEN-1 secreta gastrina, lo que condiciona la aparición de un síndrome de Zollinger-Ellison, que constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad en la MEN. Por otro lado, el 60% de los pacientes a los que se diagnostica síndrome de Zollinger-Ellison presenta MEN-1.

La hipergastrinemia determina hipersecreción de ácido clorhídrico y aparición de úlceras pépticas en el esófago, el duodeno distal o el yeyuno. También se puede presentar diarrea y malabsorción.

El diagnóstico de gastrinoma se establece por la demostración de hipergastrinemia y de un aumento de la acidez gástrica. Concentraciones de gastrinemia basal superiores a 300 pg/mL (120 pmol/L) son muy sugestivas de gastrinoma. Valores inferiores, aún por encima de la normalidad, obligan a practicar estímulos con secretina o calcio i.v. con el fin de efectuar el diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con hipergastrinemia. La valoración del quimismo gástrico revela un importante aumento de la secreción y acidez gástricas basales que se modifican poco con el estímulo con histamina.

Tras la comprobación radiológica y endoscópica de la presencia de úlceras aisladas o múltiples, de localización atípica, junto a un aumento del grosor de los pliegues gástricos, es necesaria la localización del tumor. Para ello, es básico realizar gammagrafía con octreótido marcado con ^{123}I o ^{111}In, la TC y, sobre todo, arteriografía selectiva. Debe estudiarse la posible existencia de metástasis hepáticas, ya que en ocasiones el gastrinoma es maligno.

El tratamiento médico sintomático se fundamenta en la inhibición de la secreción ácida gástrica, con antagonistas de los receptores H_2. Para curar la enfermedad debe practicarse una gastrectomía y, siempre que sea posible, la exéresis del tumor.

Otros tumores pancreáticos

Los tumores sin capacidad de producir un síndrome clínico característico o no funcionantes son los terceros en frecuencia. En los pacientes con MEN-1 no es rara la detección de hiperglucagonemia, aunque sí es infrecuente el hallazgo de un glucagonoma y el síndrome clínico correspondiente. En general, los enfermos con hiperglucagonemia tienen hipergastrinemia o hiperinsulinemia y, con frecuencia, los gastrinomas y los insulinomas contienen células con capacidad para secretar glucagón causantes del aumento de sus concentraciones. En algunos pacientes, la hiperglucagonemia se asocia a hiperplasia de las células α, sin evidencia de tumor en el páncreas. El polipéptido pancreático (PP) puede ser un buen marcador de tumores no funcionantes. Los tumores secretantes de péptido intestinal vasoactivo (VIP) son raros en la MEN-1 y se caracterizan por producir diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria, para localizarse generalmente en la cola del páncreas. El tratamiento de estos tumores es quirúrgico. Cabe plantear su enucleación si se trata de un tumor único, o una pancreatectomía subtotal en el caso de tumores múltiples. Cuando se trata de un tumor inoperable puede intentarse el uso de estreptozotocina, aunque los resultados son pobres.

TUMORES HIPOFISARIOS

La incidencia de adenomas hipofisarios en pacientes con MEN-1 oscila entre el 15% y el 90%; el prolactinoma es el tipo de tumor más frecuente, seguido del adenoma productor de GH y de tumores cromófobos o no funcionantes. Los tumores que segregan ACTH son una variedad muy rara. El cuadro clínico no difiere del de los tumores hipofisarios esporádicos. El diagnóstico se realiza valorando el aumento de las concentraciones hormonales de acuerdo a la forma de presentación clínica, junto con la comprobación de un tumor por técnicas de imagen; la RM es la más adecuada. Si el tumor contacta el quiasma óptico puede ser necesaria la realización de una campimetría. El abordaje terapéutico de los tumores hipofisarios en pacientes con MEN-1 es similar al de los que presentan tumores hipofisarios fuera del contexto de una MEN.

OTRAS ASOCIACIONES

La hiperplasia o los adenomas de la corteza suprarrenal, muy rara vez asociados a hiperproducción de glucocorticoides y mineralocorticoides, se presentan en el 25%-40% de los pacientes con MEN-1. Sin embargo, no está claro que esta afección suprarrenal sea consecuencia de la MEN, ya que los adenomas suprarrenales se detectan en el 10%-30% de los estudios necrópsicos en la población general.

Otros tumores, como el carcinoide, intestinal, bronquial o tímico, o no endocrinos, como pólipos gastrointestinales, adenomas renales, meningiomas, ependimomas o leiomiomas, se han descrito de forma esporádica en pacientes con MEN-1, aunque su asociación con la enfermedad es probablemente fortuita. La MEN-1 se asocia en un 30% de los casos con lipomas múltiples y en un 70%-88%, con angiofibromas y colagenomas. La existencia de estos tumores cutáneos presenta una elevada especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de MEN-1.

ESTUDIO FAMILIAR

La detección precoz de los familiares con MEN-1 es fundamental para el tratamiento de la enfermedad, ya que permite reducir su morbilidad y mortalidad. El estudio familiar es obligado en los familiares de primer grado, y debe valorarse la posibilidad de extenderlo a los de segundo grado. La detección de sujetos portadores de mutaciones en el gen de la MEN-1 ha simplificado el seguimiento de la enfermedad. En ellos debe efectuarse una historia clínica dirigida, determinaciones de calcemia, PTH, gastrinemia, glucemia en ayunas, PRL, IGF-1 y cromogranina A, así como RM hipofisaria y TC/RM abdominal. Algunos autores recomiendan la repetición de este estudio, con frecuencia bianual, de los 15 a los 65 años de edad.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2A (MEN-2A O SÍNDROME DE SIPPLE)

Se caracteriza por la coexistencia de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario. Es muy rara, con una prevalencia estimada en 0,025 a 0,25/100 000 habitantes y una incidencia de 1/25 000 individuos. Aparece ligada a mutaciones en el protooncogén *c-RET* localizado en el brazo largo y el centrómero del cromosoma 10 (10cen-10q11.2) y codifica al receptor de la tirosín-cinasa. Las mutaciones de este receptor estimulan el crecimiento tumoral en tejidos específicos.

Por lo general, el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides antecede al de feocromocitoma, aunque de forma relativamente temprana puede detectarse una hiperproducción de catecolaminas. En algunas familias, el feocromocitoma es el tumor clínicamente más activo, pero en más del 60% de los pacientes con un carcinoma medular de tiroides y un feocromocitoma, este es silente. El hiperparatiroidismo primario se observa hasta en un 30% de los casos. El pronóstico está ligado fundamentalmente a la progresión del carcinoma medular de tiroides.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Tiene su origen en las células parafoliculares o células C del tiroides productoras de calcitonina. Constituye aproximadamente el 10% de las neoplasias de tiroides, y su presentación es esporádica en el 70%-80% de los casos y familiar en el resto. Se han descrito algunas formas clínicas familiares en las que sólo existe carcinoma medular de tiroides o carcinoma medular de tiroides asociado a liquen cutáneo amiloide o enfermedad de Hirschsprung.

Su manifestación clínica está precedida por una transformación progresiva de las células C, desde una hiperplasia a una hiperplasia nodular, carcinoma microcítico y carcinoma macrocítico; es frecuente que el estudio histológico revele la coexistencia de lesiones diferentes, así como multifocalidad. Todos los pacientes tienen carcinoma medular de tiroides. Puede manifestarse por su crecimiento local, por los síntomas derivados de sus metástasis a distancia y/o de los productos secretados por el tumor. Es indistinguible de otros nódulos tiroideos gammagráficamente fríos; según su tamaño, puede producir sintomatología compresiva local. La metastatización del tumor a los ganglios regionales puede ser temprana y presentarse en tumores de unos milímetros de diámetro. No obstante, cuanto mayor es el nódulo tiroideo más frecuente es la existencia de metástasis a distancia de las que dependerá, en general, la mortalidad relacionada con el tumor.

Este tipo de neoplasia puede producir varias sustancias biológicamente activas y enzimas (calcitonina, serotonina, prostaglandinas, histamina, VIP, ACTH), de las que la más importante es la calcitonina. A ella, y en menor medida a la serotonina y a las prostaglandinas, se debe la diarrea que presenta el 30% de los pacientes y que constituye un dato clínico importante para el diagnóstico de la enfermedad.

En general, las concentraciones plasmáticas basales de calcitonina se hallan elevadas en todos los pacientes con tumor tiroideo palpable; pueden ser normales o elevadas en pacientes con tumoraciones no palpables. En ambos casos, las concentraciones basales aumentan tras estímulos provocadores (calcio, pentagastrina o ambos combinados).

La detección y el tratamiento tempranos tienen un profundo impacto en la evolución clínica. Para algunas mutaciones específicas se contempla la tiroidectomía total profiláctica en la infancia o adolescencia. La tiroidectomía total puede ser curativa si el carcinoma está circunscrito a la glándula tiroides. Se aconseja vaciamiento ganglionar, dada la rapidez con que el tumor metastatiza a los ganglios linfáticos. La medición seriada de concentraciones de calcitonina y la ecografía cervical permiten detectar las recidivas. En estos casos es obligada la reintervención. Los tratamientos con radioyodo, radioterapia o quimioterapia no se han mostrado eficaces. Algunos fármacos inhibidores de la tirosín-cinasa sí han arrojado resultados prometedores en la estabilización de la enfermedad.

FEOCROMOCITOMA

Aproximadamente el 5% de los casos de feocromocitoma son familiares y alrededor del 20% de estos se asocia a carcinoma medular de tiroides. El feocromocitoma aparece casi en el 50% de los pacientes con MEN-2A y su incidencia se incrementa con la edad de los pacientes. Su localización extrasuprarrenal es poco frecuente y su malignidad, más rara cuando aparece de forma esporádica.

Los síntomas y signos debidos a la hiperproducción de catecolaminas pueden ser importantes o pasar inadvertidos, a pesar de lo cual este tumor es probablemente el que determina mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con MEN-2A. El diagnóstico de feocromocitoma se basa en la determinación plasmática y urinaria de las catecolaminas y de sus metabolitos, de manera seriada, ya que estas anomalías bioquímicas pueden ser intermitentes. La TC es fundamental para localizar el tumor, dado que permite su visualización aunque su diámetro sea inferior a 1 cm. También puede ser útil la práctica de una gammagrafía con ^{131}I-metayodobencilguanidina. El tratamiento recomendado es la suprarrenalectomía uni- o bilateral, preferentemente por laparoscopia, en uno o dos tiempos.

HIPERPARATIROIDISMO

El hiperparatiroidismo primario por hiperplasia tiroidea aparece hasta en el 30% de los pacientes con MEN-2A. Las indicaciones y el tipo de tratamiento son las mismas que en la MEN-1. En el momento de la tiroidectomía por el carcinoma medular de tiroides sólo debe efectuarse la exéresis de las glándulas paratiroides que muestren aumento de tamaño.

ESTUDIO FAMILIAR

Dada la elevada frecuencia de metastatización del carcinoma medular de tiroides es muy importante su detección y tratamiento precoces. El diagnóstico, al igual que en la MEN-1, se basa en el estudio genético para detectar portadores de mutaciones del protooncogén *RET*. En ellos se determinarán las concentraciones plasmáticas de calcitonina tras el estímulo con calcio o pentagastrina. Su positividad implicará la práctica de la tiroidectomía total en la mayoría de los casos, dado el elevado riesgo de desarrollar carcinoma medular. La tiroidectomía total profiláctica está recomendada en la infancia o adolescencia en portadores de algunas mutaciones concretas. Además, en cada portador debe valorarse la posible existencia de feocromocitoma e hiperparatiroidismo. El estudio se efectuará anualmente, si fuera negativo, desde los 5 a los 50 años de edad.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 24-2 Neoplasias endocrinas múltiples. Seguimiento en familiares

RECOMENDACIONES	MEN-1	MEN-2A	MEN-2B
Período de estudio (años de edad)	15-65	5-50	A partir del 1.er año de vida
Frecuencia (cada «n» años)	1-2	1	1
Estudio	Calcemia Glucemia Prolactina Radiografía de la silla turca	Calcitonina (postestímulo) Catecolaminas en orina Calcemia	Igual a la MEN-2A

MEN-1, 2A, 2B: neoplasia endocrina múltiple tipo 1, 2A y 2B.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2B (MEN-2B)

Las características que diferencian la MEN tipo 2B de la 2A son la presencia de neuromas mucosos y dismorfias características y la ausencia de hiperparatiroidismo primario. Se ha demostrado que esta enfermedad también se debe a una mutación del protooncogén *c-RET* del cromosoma 10, concretamente en el codón 918.

NEUROMAS MUCOSOS

Los neuromas mucosos o submucosos que presentan estos pacientes suelen localizarse en los labios y en el tercio distal de la lengua, aunque pueden afectar a todos los elementos del tracto gastrointestinal y los párpados. Las lesiones de la cavidad oral son las primeras en aparecer y, en general, están presentes en la primera década de la vida y, en muchos casos, en el momento del nacimiento. El síntoma más frecuente de los neuromas gastrointestinales es el estreñimiento. El diagnóstico se basa en la observación directa de los neuromas de la cavidad oral y los párpados y en el estudio radiológico del tracto gastrointestinal para identificar su presencia en esta localización.

ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Los pacientes con MEN-2B presentan hábito marfanoide, desarrollo muscular escaso, disminución del segmento superior del cuerpo (pubis-vértex) con respecto al inferior (pubis-suelo), aracnodactilia, hiperlaxitud articular, cifoescoliosis, extremidades largas y finas, pie cavo y *pectus excavatum,* como principales dismorfias. A diferencia de los que padecen síndrome de Marfan, los pacientes con MEN-2B no presentan subluxación del cristalino ni alteraciones cardiovasculares.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES Y FEOCROMOCITOMA

El carcinoma medular de tiroides asociado a MEN-2B aparece en la infancia y la adolescencia y su virulencia es mucho mayor que cuando acompaña a la MEN-2A. En el momento del diagnóstico, el 75% de los pacientes presenta metástasis en los ganglios regionales. El diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del carcinoma medular de tiroides en la MEN-2B son los mismos que en MEN-2A.

El feocromocitoma en la MEN-2B tiene la misma frecuencia de aparición que en MEN-2A, pero su mortalidad es menor, fundamentalmente por la especial agresividad del carcinoma medular de tiroides, el principal responsable de la mortalidad de la MEN-2B.

ESTUDIO FAMILIAR

El programa de estudio familiar es similar al de la MEN-2A, aunque en razón de la aparición tan temprana del carcinoma medular de tiroides es recomendable su inicio al año de edad. Entre los individuos adultos, sólo deben someterse a estudio los que presentan neuromas mucosos, ya que la existencia de carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma no se ha descrito en familiares de pacientes con MEN-2B, en ausencia de esta anomalía. En la tabla 24-2 se resumen los estudios familiares aconsejados en la MEN de base heredofamiliar.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Consensus. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN Type 1 and Type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5658-5671.

Drosten M, Pützer BM. Mechanism of disease: cancer targeting and the impact of oncogenic RET for medullary thyroid carcinoma therapy. Nat Clin Pract Oncol 2006; 3: 564-574.

Marinoni I, Pellegata NS. P27kip1: a new multiple endocrine neoplasia gene? Neuroendocrinology 2011; 93: 19-28.

Wohllk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010; 24: 371-387.

Síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria

CAPÍTULO 25

A. Picó Alfonso

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Los síndromes pluriglandulares autoinmunitarios (SPA) se caracterizan por la insuficiencia funcional de múltiples órganos endocrinos secundaria a procesos destructivos mediados inmunológicamente. El nombre «pluriendocrino» es inapropiado, ya que también se observan en ellos síndromes autoinmunitarios frente a órganos no endocrinos. Gran parte del proceso autoinmunitario en estos síndromes parece estar asociada con una respuesta inmunitaria progresiva dirigida por la célula T que produce una lesión del órgano y una producción de autoanticuerpos organoespecíficos similares a los observados en la diabetes mellitus tipo 1. Un aspecto general que concierne a todos los SPA se relaciona con la presencia de un «antígeno compartido» que podría actuar como diana en múltiples tejidos. Sin embargo, se cree que no sucede así y que los órganos y tejidos afectados presentan moléculas específicas que actúan como diana cuando el sistema inmunitario pierde su autotolerancia frente a una serie de moléculas, habitualmente péptidos, en dichos órganos.

Tabla 24-2 Neoplasias endocrinas múltiples. Seguimiento en familiares

RECOMENDACIONES	MEN-1	MEN-2A	MEN-2B
Período de estudio (años de edad)	15-65	5-50	A partir del 1.er año de vida
Frecuencia (cada «n» años)	1-2	1	1
Estudio	Calcemia Glucemia Prolactina Radiografía de la silla turca	Calcitonina (postestímulo) Catecolaminas en orina Calcemia	Igual a la MEN-2A

MEN-1, 2A, 2B: neoplasia endocrina múltiple tipo 1, 2A y 2B.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2B (MEN-2B)

Las características que diferencian la MEN tipo 2B de la 2A son la presencia de neuromas mucosos y dismorfias características y la ausencia de hiperparatiroidismo primario. Se ha demostrado que esta enfermedad también se debe a una mutación del protooncogén *c-RET* del cromosoma 10, concretamente en el codón 918.

NEUROMAS MUCOSOS

Los neuromas mucosos o submucosos que presentan estos pacientes suelen localizarse en los labios y en el tercio distal de la lengua, aunque pueden afectar a todos los elementos del tracto gastrointestinal y los párpados. Las lesiones de la cavidad oral son las primeras en aparecer y, en general, están presentes en la primera década de la vida y, en muchos casos, en el momento del nacimiento. El síntoma más frecuente de los neuromas gastrointestinales es el estreñimiento. El diagnóstico se basa en la observación directa de los neuromas de la cavidad oral y los párpados y en el estudio radiológico del tracto gastrointestinal para identificar su presencia en esta localización.

ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Los pacientes con MEN-2B presentan hábito marfanoide, desarrollo muscular escaso, disminución del segmento superior del cuerpo (pubis-vértex) con respecto al inferior (pubis-suelo), aracnodactilia, hiperlaxitud articular, cifoescoliosis, extremidades largas y finas, pie cavo y *pectus excavatum,* como principales dismorfias. A diferencia de los que padecen síndrome de Marfan, los pacientes con MEN-2B no presentan subluxación del cristalino ni alteraciones cardiovasculares.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES Y FEOCROMOCITOMA

El carcinoma medular de tiroides asociado a MEN-2B aparece en la infancia y la adolescencia y su virulencia es mucho mayor que cuando acompaña a la MEN-2A. En el momento del diagnóstico, el 75% de los pacientes presenta metástasis en los ganglios regionales. El diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del carcinoma medular de tiroides en la MEN-2B son los mismos que en MEN-2A.

El feocromocitoma en la MEN-2B tiene la misma frecuencia de aparición que en MEN-2A, pero su mortalidad es menor, fundamentalmente por la especial agresividad del carcinoma medular de tiroides, el principal responsable de la mortalidad de la MEN-2B.

ESTUDIO FAMILIAR

El programa de estudio familiar es similar al de la MEN-2A, aunque en razón de la aparición tan temprana del carcinoma medular de tiroides es recomendable su inicio al año de edad. Entre los individuos adultos, sólo deben someterse a estudio los que presentan neuromas mucosos, ya que la existencia de carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma no se ha descrito en familiares de pacientes con MEN-2B, en ausencia de esta anomalía. En la tabla 24-2 se resumen los estudios familiares aconsejados en la MEN de base heredofamiliar.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Consensus. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN Type 1 and Type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5658-5671.

Drosten M, Pützer BM. Mechanism of disease: cancer targeting and the impact of oncogenic RET for medullary thyroid carcinoma therapy. Nat Clin Pract Oncol 2006; 3: 564-574.

Marinoni I, Pellegata NS. P27kip1: a new multiple endocrine neoplasia gene? Neuroendocrinology 2011; 93: 19-28.

Wohllk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010; 24: 371-387.

Síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria

CAPÍTULO 25

A. Picó Alfonso

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Los síndromes pluriglandulares autoinmunitarios (SPA) se caracterizan por la insuficiencia funcional de múltiples órganos endocrinos secundaria a procesos destructivos mediados inmunológicamente. El nombre «pluriendocrino» es inapropiado, ya que también se observan en ellos síndromes autoinmunitarios frente a órganos no endocrinos. Gran parte del proceso autoinmunitario en estos síndromes parece estar asociada con una respuesta inmunitaria progresiva dirigida por la célula T que produce una lesión del órgano y una producción de autoanticuerpos organoespecíficos similares a los observados en la diabetes mellitus tipo 1. Un aspecto general que concierne a todos los SPA se relaciona con la presencia de un «antígeno compartido» que podría actuar como diana en múltiples tejidos. Sin embargo, se cree que no sucede así y que los órganos y tejidos afectados presentan moléculas específicas que actúan como diana cuando el sistema inmunitario pierde su autotolerancia frente a una serie de moléculas, habitualmente péptidos, en dichos órganos.

Tabla 25-1 Manifestaciones clínicas de los síndromes pluriglandulares autoinmunitarios

HALLAZGO	SPA1	SPA2	IPEX
Componentes principales	Enfermedad de Addison Hipoparatiroidismo Candidiasis mucocutánea	Enfermedad de Addison Diabetes tipo 1 Enfermedad tiroidea autoinmunitaria	Enteropatía autoinmunitaria Diabetes neonatal Eccema
Prevalencia	Poco frecuente	Frecuente	Muy infrecuente
Frecuencia de diabetes	~20%	~50%	>60%
Gen y herencia	*AIRE*, autosómica recesiva	Poligénica	*FOXP3*, ligada al X
Fenotipo inmunológico	Anticuerpos frente a enzimas intracelulares e interferones	Anticuerpos frente a los órganos afectos	Linfocitosis, eosinofilia, aumento en la producción de citocinas y de la concentración de IgE
Otras manifestaciones comunes	Ooforitis, malabsorción, hepatitis, alopecia, vitíligo, queratitis	Gastritis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, vitíligo, ooforitis	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria, eccema, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia y linfadenopatías

IPEX: síndrome de inmunodeficiencia, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X; SPA: síndrome pluriglandular autoinmunitario.

CONCEPTO

Se han definido varios tipos de SPA sobre la base de sus alteraciones genéticas y sus hallazgos clínicos (tabla 25-1). Todos los SPA presentan un riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 cuya frecuencia aparece en orden decreciente en el IPEX, SPA2 y SPA1.

ETIOLOGÍA

El escalón inicial de la patogenia de estos síndromes es la pérdida de la tolerancia inmunológica a un péptido dentro de una molécula específica que se encuentra en el órgano diana. Clones de células T $CD4^+$ que reconocen el péptido se expanden para producir citocinas por la activación de las células colaboradoras tipo 1 (Th1) y provocan la inflamación o favorecen, por la activación de las células colaboradoras tipo 2 (Th2), la enfermedad mediada por autoanticuerpos. Los linfocitos T reguladores pueden prevenir la enfermedad.

La autorreactividad de las células T está determinada en el timo (tolerancia central) y en la periferia (tolerancia periférica) y se halla estrechamente relacionada con alelos específicos del sistema HLA. La diferencia entre un paciente con una enfermedad aislada y otro con SPA está probablemente determinada genéticamente, aunque la penetrancia de las manifestaciones clínicas de este último nunca alcanza el 100% (habitualmente entre 30%-70%), incluso entre gemelos homocigotos.

El gen defectuoso en el SPA1 (gen *AIRE*) es el regulador autoinmunitario que actúa sobre las células epiteliales tímicas medulares para favorecer la tolerancia a través de la transcripción de una variedad de antígenos tisulares específicos que se expresan en el timo. Defectos en este gen provocan la pérdida de la tolerancia central a estos antígenos tisulares y condicionan la autoinmunidad frente a múltiples órganos diana.

El gen defectuoso en el IPEX se descubrió en 2001 y se identificó con la proteína FOXP3 como el gen mutado. Estudios posteriores han demostrado que *FOXP3* desempeña un papel crítico en la función de las células T reguladoras $CD4^+$ y $CD25^+$.

A diferencia del SPA1 y del IPEX, el SPA2 presenta un patrón hereditario complejo, aunque todos los fenotipos autoinmunitarios comparten alteraciones genéticas comunes. Así, la diabetes mellitus tipo 1, la tiroiditis y la enfermedad de Addison se han relacionado con los genes *HLA, CTLA4 y PTPN22*.

CUADRO CLÍNICO

SÍNDROME PLURIGLANDULAR AUTOINMUNITARIO TIPO 1 (SPA1)

Es una enfermedad monogénica de inicio en la infancia causada por mutaciones en el gen *AIRE*. Su prevalencia estimada es de 1:90 000, aunque puede ser mayor en determinadas poblaciones como Finlandia o la población judía de Irán. También se ha utilizado otro acrónimo para esta enfermedad, APECED, que hace referencia a sus manifestaciones clínicas. Los principales componentes del síndrome son: candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison). Se asocian además otras manifestaciones clínicas (v. tabla 25-1). La presencia de dos de estos componentes, o de uno más un familiar de primer grado afectado, es suficiente para establecer el diagnóstico.

Se ha observado una gran diversidad fenotípica entre hermanos pero, en promedio, cada paciente desarrolla 4 componentes, aunque el síndrome se presente en la primera infancia. Existen manifestaciones tardías que hacen difícil la distinción entre SPA1 y SPA2 cuando la candidiasis o el hipoparatiroidismo no están presentes.

La identificación de autoanticuerpos y autoantígenos específicos para determinados tejidos ha facilitado el diagnóstico del SPA1. Se han descrito autoanticuerpos frente a interferón 1 α y Ω y frente a citocinas de linfocitos T colaboradores 17 (Th17): interleucina (IL)-17A, IL 17 F e IL-22, que además de ser marcadores diagnósticos del SPA1 podrían explicar el aumento de la predisposición para las infecciones por cándida. Otros anticuerpos, por ejemplo, frente a 21-α hidroxilasa, se correlacionan a menudo con las manifestaciones del síndrome, en este caso insuficiencia suprarrenal, o ante la hidroxilasa del triptófano que se relaciona con la malabsorción intestinal.

Recientemente se ha observado que el hipoparatiroidismo es debido a una respuesta autoinmunitaria frente a las paratiroides a raíz de la identificación de anticuerpos específicos frente a la proteína de las paratiroides NALP 5. No obstante, la prueba diagnóstica definitiva del SPA1 consiste en la identificación de mutaciones del gen *AIRE* (presentes en el 95% de los casos); se han comunicado más de 60 mutaciones, aunque aún se debate si portadores de mutaciones *AIRE* están predispuestos o no a desarrollar el proceso autoinmunitario.

El SPA1 supone un reto para el tratamiento y el seguimiento. El número de manifestaciones y su gravedad varían ampliamente. Lo más importante es el tratamiento de sustitución para las endocrinopatías: hidrocortisona y fludrocortisona para la insuficiencia suprarrenal, insulina para la diabetes mellitus, y calcio y vitamina D para el hipoparatiroidismo. La hepatitis y la nefritis autoinmunitarias y la insuficiencia pancreática exocrina responden al tratamiento inmunodepresor.

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA, POLIENDOCRINOPATÍA Y ENTEROPATÍA LIGADO AL CROMOSOMA X (IPEX)

El IPEX constituye un modelo de enfermedad muy poco frecuente caracterizado por células T hiperactivas con manifestaciones alérgicas y autoinmunitarias. Se conocen dos acrónimos: XPID (poliendocrinopatía, disfunción inmunitaria y diarrea ligada al cromosoma X) y XLAAD (autoinmunidad y desregulación alérgica ligada al cromo-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

soma X). Está causado por mutaciones en el gen *FOXP3* localizado en el cromosoma Xp 11.3-q 13.3. El IPEX se manifiesta típicamente en el período perinatal y en la primera infancia, con diarrea crónica o con el comienzo de una diabetes mellitus; la hiperglucemia puede estar ya presente en el momento del nacimiento.

Otras manifestaciones incluyen dermatitis eccematosa, tiroiditis y citopenias autoinmunitarias y glomerulonefritis. Los síntomas pueden aparecer y desaparecer. Se observa eosinofilia y concentraciones elevadas de IgE e IgA. Los pacientes también presentan un aumento de la predisposición a padecer infecciones graves por bacterias, virus y hongos. La diabetes mellitus tipo 1 es común y afecta a más del 60% de los pacientes. En algunos casos se ha descrito una insuficiencia suprarrenal y una deficiencia de GH, de forma que varias manifestaciones del SPA1 y el IPEX se solapan, aunque este último provoca una enfermedad mucho más grave; muchos pacientes fallecen en la primera infancia. El tratamiento consiste en la terapia inmunodepresora y en el trasplante de progenitores de células hematopoyéticas.

SÍNDROME PLURIGLANDULAR AUTOINMUNITARIO TIPO 2 (SPA2)

El SPA2 es el más frecuente de los síndromes pluriglandulares. Se define como la presencia en el mismo paciente de al menos dos de las siguientes tres enfermedades: diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison y enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Afecta más a las mujeres y suele haber agrupamiento familiar. Al igual que en el SPA1, los miembros de una familia afectada pueden presentar diferentes síntomas autoinmunitarios. Estos pacientes desarrollan con frecuencia gastritis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, vitíligo y ooforitis. A diferencia del SPA1, no desarrollan candidiasis ni hipoparatiroidismo primario.

La enfermedad de Addison se asocia con mayor frecuencia que la diabetes mellitus tipo 1 o que la tiroiditis aislada a otros trastornos autoinmunitarios. La prevalencia de la enfermedad de Addison es de 100/millón y su incidencia de 0,5/100 000 personas al año. La tiroiditis aparece en un 50% de los pacientes con enfermedad de Addison y la diabetes mellitus tipo 1, en un 15%. Los pacientes con tiroiditis aislada no suelen desarrollar otras enfermedades autoinmunitarias, mientras que los que padecen diabetes mellitus tipo 1 presentan un riesgo moderado de desarrollar tiroiditis y enfermedad de Addison. El SPA2 muestra un patrón de herencia complejo con estrecha unión al *locus* HLA y asociación con un importante número de genes relacionados con la autoinmunidad.

El tratamiento del SPA2 se ha limitado generalmente al tratamiento hormonal sustitutivo. Estos pacientes rara vez desarrollan enfermedades que requieran inmunodepresión.

DIAGNÓSTICO

En pacientes con SPA que presentan un único trastorno como la enfermedad de Addison o la diabetes mellitus tipo 1, la prevalencia de trastornos autoinmunitarios adicionales es de 30 a 50 veces la de la población general. Además se conocen varios desencadenantes de la enfermedad autoinmunitaria como, por ejemplo, la administración de interferón-α, que se asocia al desarrollo de anticuerpos anti-21 α hidroxilasa, antiislote pancreático y antitiroideos.

El diagnóstico de los síndromes pluriglandulares se basa en la detección de las mutaciones o de los autoanticuerpos organoespecíficos descritos con anterioridad. Sin embargo, se requiere además el estudio de las concentraciones hormonales específicas para diferenciar la fase clínica de la preclínica. La presentación clínica de los SPA suele ocurrir en etapas, de forma que aparece una enfermedad en un momento dado y al cabo de meses o años se observan otras. Por ello, se recomienda el control periódico y regular de las diferentes variables bioquímicas que pueden resultar afectadas en función del síndrome.

TRATAMIENTO

Consiste en la sustitución hormonal de forma exógena, con la única excepción de la enfermedad de Graves, acorde con lo establecido en los capítulos específicos de cada trastorno que forma parte del síndrome. El futuro consistirá en el tratamiento preclínico que actúa sobre su patogenia mediante el uso de anticuerpos monoclonales como rituximab (anti-CD20) o inmunodepresores con baja toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ballotti S, Chiarelli F, De Martino M. Autoimmunity: Basic Mechanisms and Implications in Endocrine Diseases. Horm Res 2006; 66: 132-141.

Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Acta Biomed 2003; 74: 9-33.

Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and Management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Intern Med 2009; 265: 514-529.

Rizzi M, Ferrera F, Filaci G, Indiveri F. Disruption of immunological tolerance: Role of AIRE gene in autoimmunity. Autoimmun Rev 2006; 5: 145-147.

Endocrinopatías paraneoplásicas

CAPÍTULO 26

S. Gaztambide Sáenz

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Se considera que una producción hormonal es ectópica cuando la hormona es secretada por células tumorales que en situación normal no lo hacen. Las hormonas ectópicas suelen ser péptidos; se ha confirmado que estos y sus precursores se expresan en muchas otras células de tejidos no endocrinos, por lo que en sentido estricto no serían ectópicas: es más adecuado introducir el concepto de secreción inapropiada, aun cuando todavía se utilizan ambas denominaciones.

La transformación tumoral de la célula altera su maquinaria y su sistema de procesamiento de los péptidos y hace que la producción hormonal no sea exactamente igual a la hormona nativa, lo que da lugar a formas moleculares de mayor o menor tamaño, con menor actividad biológica, aberrante o incluso nula. Además su secreción puede no tener lugar; en este caso y cuando su actividad biológica sea nula no existirán manifestaciones endocrinas paraneoplásicas. La producción hormonal puede ser cambiante y múltiple.

Los requisitos para confirmar que un tumor es causante de la secreción inapropiada de una hormona son: evidencia clínica y bioquímica de una función endocrina excesiva y su normalización después del tratamiento específico del tumor, demostración de gradiente arteriovenoso de la hormona segregada en los vasos de drenaje del lecho tumoral y demostración de contenido abundante de la hormona en el extracto del tejido tumoral o de su mRNA mediante inmunohistoquímica, extracción o hibridación *in situ*. En la tabla 26-1 se indican las hormonas con sobreexpresión más frecuente en tumores no endocrinos.

Se estima que un 10% de los pacientes con cáncer presenta alguna manifestación endocrina paraneoplásica que puede pasar desapercibida por la actividad biológica baja de los productos hormonales secretados. El síndrome de secreción inapropiada de ACTH o de ACTH ectópica y la hipercalcemia asociada a tumores son las endocrinopatías paraneoplásicas más frecuentes. Por otra parte, los tumores que más a menudo se asocian a una secreción inapropiada o ectópica son el cáncer bronquial de células pequeñas y los carcinoides.

soma X). Está causado por mutaciones en el gen *FOXP3* localizado en el cromosoma Xp 11.3-q 13.3. El IPEX se manifiesta típicamente en el período perinatal y en la primera infancia, con diarrea crónica o con el comienzo de una diabetes mellitus; la hiperglucemia puede estar ya presente en el momento del nacimiento.

Otras manifestaciones incluyen dermatitis eccematosa, tiroiditis y citopenias autoinmunitarias y glomerulonefritis. Los síntomas pueden aparecer y desaparecer. Se observa eosinofilia y concentraciones elevadas de IgE e IgA. Los pacientes también presentan un aumento de la predisposición a padecer infecciones graves por bacterias, virus y hongos. La diabetes mellitus tipo 1 es común y afecta a más del 60% de los pacientes. En algunos casos se ha descrito una insuficiencia suprarrenal y una deficiencia de GH, de forma que varias manifestaciones del SPA1 y el IPEX se solapan, aunque este último provoca una enfermedad mucho más grave; muchos pacientes fallecen en la primera infancia. El tratamiento consiste en la terapia inmunodepresora y en el trasplante de progenitores de células hematopoyéticas.

SÍNDROME PLURIGLANDULAR AUTOINMUNITARIO TIPO 2 (SPA2)

El SPA2 es el más frecuente de los síndromes pluriglandulares. Se define como la presencia en el mismo paciente de al menos dos de las siguientes tres enfermedades: diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison y enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Afecta más a las mujeres y suele haber agrupamiento familiar. Al igual que en el SPA1, los miembros de una familia afectada pueden presentar diferentes síntomas autoinmunitarios. Estos pacientes desarrollan con frecuencia gastritis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, vitíligo y ooforitis. A diferencia del SPA1, no desarrollan candidiasis ni hipoparatiroidismo primario.

La enfermedad de Addison se asocia con mayor frecuencia que la diabetes mellitus tipo 1 o que la tiroiditis aislada a otros trastornos autoinmunitarios. La prevalencia de la enfermedad de Addison es de 100/millón y su incidencia de 0,5/100 000 personas al año. La tiroiditis aparece en un 50% de los pacientes con enfermedad de Addison y la diabetes mellitus tipo 1, en un 15%. Los pacientes con tiroiditis aislada no suelen desarrollar otras enfermedades autoinmunitarias, mientras que los que padecen diabetes mellitus tipo 1 presentan un riesgo moderado de desarrollar tiroiditis y enfermedad de Addison. El SPA2 muestra un patrón de herencia complejo con estrecha unión al *locus* HLA y asociación con un importante número de genes relacionados con la autoinmunidad.

El tratamiento del SPA2 se ha limitado generalmente al tratamiento hormonal sustitutivo. Estos pacientes rara vez desarrollan enfermedades que requieran inmunodepresión.

DIAGNÓSTICO

En pacientes con SPA que presentan un único trastorno como la enfermedad de Addison o la diabetes mellitus tipo 1, la prevalencia de trastornos autoinmunitarios adicionales es de 30 a 50 veces la de la población general. Además se conocen varios desencadenantes de la enfermedad autoinmunitaria como, por ejemplo, la administración de interferón-α, que se asocia al desarrollo de anticuerpos anti-21 α hidroxilasa, antiislote pancreático y antitiroideos.

El diagnóstico de los síndromes pluriglandulares se basa en la detección de las mutaciones o de los autoanticuerpos organoespecíficos descritos con anterioridad. Sin embargo, se requiere además el estudio de las concentraciones hormonales específicas para diferenciar la fase clínica de la preclínica. La presentación clínica de los SPA suele ocurrir en etapas, de forma que aparece una enfermedad en un momento dado y al cabo de meses o años se observan otras. Por ello, se recomienda el control periódico y regular de las diferentes variables bioquímicas que pueden resultar afectadas en función del síndrome.

TRATAMIENTO

Consiste en la sustitución hormonal de forma exógena, con la única excepción de la enfermedad de Graves, acorde con lo establecido en los capítulos específicos de cada trastorno que forma parte del síndrome. El futuro consistirá en el tratamiento preclínico que actúa sobre su patogenia mediante el uso de anticuerpos monoclonales como rituximab (anti-CD20) o inmunodepresores con baja toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ballotti S, Chiarelli F, De Martino M. Autoimmunity: Basic Mechanisms and Implications in Endocrine Diseases. Horm Res 2006; 66: 132-141.

Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Acta Biomed 2003; 74: 9-33.

Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and Management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Intern Med 2009; 265: 514-529.

Rizzi M, Ferrera F, Filaci G, Indiveri F. Disruption of immunological tolerance: Role of AIRE gene in autoimmunity. Autoimmun Rev 2006; 5: 145-147.

Endocrinopatías paraneoplásicas

CAPÍTULO 26

S. Gaztambide Sáenz

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Se considera que una producción hormonal es ectópica cuando la hormona es secretada por células tumorales que en situación normal no lo hacen. Las hormonas ectópicas suelen ser péptidos; se ha confirmado que estos y sus precursores se expresan en muchas otras células de tejidos no endocrinos, por lo que en sentido estricto no serían ectópicas: es más adecuado introducir el concepto de secreción inapropiada, aun cuando todavía se utilizan ambas denominaciones.

La transformación tumoral de la célula altera su maquinaria y su sistema de procesamiento de los péptidos y hace que la producción hormonal no sea exactamente igual a la hormona nativa, lo que da lugar a formas moleculares de mayor o menor tamaño, con menor actividad biológica, aberrante o incluso nula. Además su secreción puede no tener lugar; en este caso y cuando su actividad biológica sea nula no existirán manifestaciones endocrinas paraneoplásicas. La producción hormonal puede ser cambiante y múltiple.

Los requisitos para confirmar que un tumor es causante de la secreción inapropiada de una hormona son: evidencia clínica y bioquímica de una función endocrina excesiva y su normalización después del tratamiento específico del tumor, demostración de gradiente arteriovenoso de la hormona segregada en los vasos de drenaje del lecho tumoral y demostración de contenido abundante de la hormona en el extracto del tejido tumoral o de su mRNA mediante inmunohistoquímica, extracción o hibridación *in situ*. En la tabla 26-1 se indican las hormonas con sobreexpresión más frecuente en tumores no endocrinos.

Se estima que un 10% de los pacientes con cáncer presenta alguna manifestación endocrina paraneoplásica que puede pasar desapercibida por la actividad biológica baja de los productos hormonales secretados. El síndrome de secreción inapropiada de ACTH o de ACTH ectópica y la hipercalcemia asociada a tumores son las endocrinopatías paraneoplásicas más frecuentes. Por otra parte, los tumores que más a menudo se asocian a una secreción inapropiada o ectópica son el cáncer bronquial de células pequeñas y los carcinoides.

Tabla 26-1 Hormonas relacionadas con mayor frecuencia con secreción inapropiada por tumores

TIPO DE TUMOR	EXPRESIÓN NORMAL	EXPRESIÓN INAPROPIADA
Carcinoma bronquial de células pequeñas	Ninguna	ACTH y fragmentos de POMC, calcitonina, vasopresina
Carcinoma medular de tiroides	Calcitonina	ACTH, somatostatina
Tumor de células de islote pancreático	Insulina Glucagón PP Somatostatina	ACTH, GHRH, VIP vasopresina, LH, vasopresina, LH, FSH, β-HCG
Tumor carcinoide (bronquial, intestinal)	Ninguna	ACTH, GHRH, CRF
Feocromocitoma	Catecolaminas	ACTH, calcitonina, VIP, lactógeno placentario
Carcinoma de mama	Ninguna	PTH, calcitonina, LH, FSH
Timoma	Ninguna	ACTH y fragmentos de POMC
Carcinoma de células renales	Ninguna	PTH, renina, prolactina, eritropoyetina
Coriocarcinoma	Ninguna	TSH, β-HCG, LH, FSH
Hepatoma, hepatoblastoma	Ninguna	PTH, lactógeno placentario, LH, FSH, β-HCG, eritropoyetina
Mesotelioma, tumores mesenquimales	Ninguna	IGF-II

ACTH: hormona corticotropa; CRF: hormona liberadora de ACTH; FSH: hormona foliculoestimulante; GH-RH: hormona liberadora de hormona del crecimiento; HCG: gonadotropina coriónica humana; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; LH: hormona luteinizante; POMC: propiomelanocortina; PTH: hormona paratiroidea; TSH: hormona tiroestimulante; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA O ECTÓPICA DE HORMONA CORTICOTROPA

Es una situación de hipercortisolismo endógeno debido a la producción de ACTH de origen no hipofisario. Fue el primer síndrome de secreción inapropiada descrito y el más frecuente. Células tumorales de diferente procedencia contienen proopiomelanocortina (POMC) y péptidos derivados de ella. Únicamente cuando se secreta ACTH biológicamente activa aparece hipercortisolismo. Los tumores que producen con más frecuencia hipercortisolismo por hipersecreción de ACTH son carcinoma bronquial de células pequeñas, carcinoma de timo, carcinoide bronquial y del tracto gastrointestinal, carcinoma de células de los islotes pancreáticos y carcinoma medular de tiroides. El síndrome de Cushing típico es raro como forma de presentación; son más frecuentes alteraciones como hiperpigmentación, hipopotasemia e hipertensión arterial, sumadas a la clínica derivada del tumor primitivo. Esta baja expresión fenotípica puede deberse a la presencia de formas biológicas de ACTH menos activas y a un cuadro evolutivo rápido que impide el desarrollo del cuadro clínico completo; no obstante, algunos tipos de tumores más benignos, como el carcinoide bronquial, pueden desarrollarlo.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

Es la causa más común de hiponatremia normovolémica. Se debe a la producción ectópica, no regulada, de ADH por diferentes tumores, principalmente de origen pulmonar, gastrointestinal, suprarrenal, de vejiga, uretra y próstata, entre otros. Se han encontrado variantes moleculares de ADH en extractos de tumores con capacidad de producir un síndrome clínico, pero también en el 41% de extractos de cáncer de pulmón y en el 43% de extractos de cáncer de colon que no producen síndrome clínico. Se caracteriza por hiponatremia, hipoosmolaridad con orina no diluida. Los síntomas son neurológicos (cefalea, debilidad muscular, apatía, letargia, convulsiones, coma y muerte) y dependen de la velocidad de instauración de la hiponatremia.

SECRECIÓN INAPROPIADA DE OTRAS HORMONAS HIPOFISARIAS POR TUMORES NO HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIOS

GONADOTROPINA CORIÓNICA Y SUBUNIDADES DE GLUCOPROTEÍNAS

Las hormonas glucoproteicas están formadas por dos subunidades, α y β. La subunidad α es común a las cuatro (LH, FSH, TSH y HCG), mientras que la β, específica y diferente, es responsable de la actividad biológica específica. La HCG es la glucoproteína que se expresa y secreta con mayor frecuencia en tumores malignos de tejidos sin células trofoblásticas (tumores testiculares, de células de islote pancreático, carcinomas escamosos de células pequeñas y broncoalveolares de pulmón, melanomas, cáncer de mama y renal, entre otros). En muchos casos se sintetiza únicamente una de las subunidades, con más frecuencia la subunidad α.

Las manifestaciones clínicas son muy poco frecuentes. En adultos, la ginecomastia se debe al exceso relativo de estradiol que se genera a partir de la testosterona estimulada por el aumento de HCG. En la infancia puede dar lugar a una pubertad precoz. Es excepcional el hipertiroidismo secundario a la estimulación del receptor de TSH por la HCG. La cuantificación de β-HCG se utiliza como marcador de la eficacia terapéutica.

HORMONAS DEL CRECIMIENTO Y ESTIMULANTE DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

Aunque estos tumores no son frecuentes, su hallazgo ha sido muy relevante, al haber permitido aislar, a partir de un cuadro clínico de acromegalia y aumento de la glándula hipofisaria, diferentes formas moleculares de GHRH de un adenoma bronquial y de un tumor pancreático. Este exceso de GHRH es un estímulo para el crecimiento hipofisario y la hiperproducción autónoma de GH. La hipersecreción de GH por un tumor extrahipofisario sólo se ha descrito en un carcinoma de ovario y en uno de pulmón. El hallazgo de concentraciones circulantes de GHRH superiores a 100 pg/mL obliga a descartar una neoplasia pulmonar o pancreática.

HORMONAS LUTEOESTIMULANTE, FOLICULOESTIMULANTE Y TIROTROPA

Su frecuencia clínica no es relevante. Sólo algunos coriocarcinomas de placenta y testículo y mola hidatiforme pueden producir hipertiroidismo leve, porque el exceso de HCG puede tener acción estimulante del receptor de TSH.

HIPERCALCEMIA ASOCIADA A NEOPLASIAS MALIGNAS

Es la manifestación más frecuente, se observa en un 10% de los cánceres avanzados. No existen síntomas de hipercalcemia crónica, sino sólo los debidos a hipercalcemia aguda. En general, la calcemia es más elevada que en el hiperparatiroidismo primario, tardía en el curso evolutivo del tumor y confiere mal pronóstico.

Inicialmente se pensó que la hipercalcemia se debía a la producción de PTH por los tumores. Posteriormente se comprobó que puede atribuirse a una proteína, en concreto la llamada proteína relacionada con

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 26-2 Neoplasias asociadas a hipercalcemia

TIPO DE NEOPLASIA	FRECUENCIA APROXIMADA EN DISTINTAS SERIES (%)
Carcinoma de células escamosas (pulmón, esófago, cabeza y cuello, piel)	34-66
Cáncer de mama	17
Otros tumores sólidos	38
Cáncer genitourinario	12
Cáncer de pulmón que no sea de células pequeñas	11
Adenocarcinoma primario de origen desconocido	8
Cáncer primario del hígado	3
Tumores hematológicos	10
Mieloma	6
Linfoma	3

Tomado de Grill V, Ho P, Body JJ, Johanson N, Lee SC, Kukreja SC et al., 1991.

la PTH (PTHrP). La secuencia de aminoácidos de la PTHrP tiene un 60% de homología con la PTH en los 13 primeros y su actividad biológica tipo PTH está contenida en los 34 primeros que actúan ligándose al receptor común PTH-PTHrP con igual afinidad. El mRNA de PTHrP y la proteína están presentes, además de en algunas neoplasias, en muchos tejidos normales (piel, vasos sanguíneos, útero, cerebro, hueso, riñón, hígado, pulmón, mama, ovario, placenta, próstata, músculo esquelético, estómago, testículo, timo, bazo e intestino delgado). Se han hallado concentraciones elevadas de PTHrP en el suero de pacientes con tumores sólidos sin metástasis e hipercalcemia, hallazgo no observado en los individuos normales, pacientes con hiperparatiroidismo primario, ni en enfermos con insuficiencia renal crónica.

La hipercalcemia resulta del aumento de la reabsorción osteoclástica ósea e intestinal de calcio mediada por vitamina D y de su reabsorción renal, situación semejante al hiperparatiroidismo primario *(hipercalcemia tumoral maligna)*. Los tumores que con mayor frecuencia cursan con hipercalcemia tumoral maligna se recogen en la tabla 26-2. Aunque la hipercalcemia humoral por elevación de PTHrP es la más frecuente, también puede ser secundaria a tumores sólidos con un número elevado de metástasis óseas. La hipercalcemia sería consecuencia de la estimulación de los osteoclastos por una serie de factores producidos en el propio tumor que actuarían localmente o de forma paracrina. Entre estos factores se encuentran citocinas y la propia PTHrP. Este es el mecanismo de la hipercalcemia en el cáncer de mama y el mieloma (hipercalcemia osteolítica local). Finalmente, en algún tipo de linfoma con hipercalcemia, esta se asocia a un aumento de la absorción intestinal de calcio, con presencia ocasional de concentraciones elevadas de calcitriol.

HIPOGLUCEMIA ASOCIADA A NEOPLASIAS

El mecanismo de la asociación de hipoglucemia a neoplasias no endocrinas de origen mesenquimal (fibrosarcomas, mesoteliomas, rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma), carcinomas hepatocelulares y linfomas no se ha definido claramente. En algunos casos se ha encontrado sobreexpresión en el tejido tumoral y secreción de péptidos, como el factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF-II), potencialmente responsable de hipoglucemia. Otro mecanismo posible sería la producción por el tumor de metabolitos que interfieran en la gluconeogénesis, como podría ocurrir en el carcinoma hepatocelular.

Los síntomas clínicos de hipoglucemia aparecen en coincidencia con una glucemia objetivada analíticamente de menos de 60 mg/dL en suero (3,3 mmol/L). A diferencia del insulinoma, las concentraciones de insulinemia no están elevadas. Además, de forma excepcional puede observarse acromegaloidismo, por el exceso de IGF-II. Las neoplasias mesenquimales más frecuentes son de localización abdominal, de gran tamaño, crecimiento lento y no muy invasivas. La resección parcial o completa del tumor mejora con frecuencia la hipoglucemia. Es una situación grave y suele requerir grandes cantidades de glucosa. Como tratamiento crónico, en algunos casos puede utilizarse diazóxido o glucocorticoides.

PRODUCCIÓN ECTÓPICA O INAPROPIADA DE OTRAS HORMONAS O FACTORES HUMORALES POR NEOPLASIAS

Varios péptidos, como somatostatina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), gastrina, secretina, colecistocinina (CCK), polipéptido pancreático (PP), motilina, etc., se expresan en múltiples tejidos, como el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, el tiroides y las gónadas, entre otros. Cuando las células de estos tejidos secretan tales péptidos de forma inapropiada son capaces de producir diferentes síndromes clínicos. Algunos de estos péptidos se encuentran sobreexpresados y secretados en tumores de origen heredofamiliar secundarios a mutaciones como las MEN. También se ha descrito sobreexpresión de eritropoyetina en tumores renales y extrarrenales, como hemangioblastoma cerebeloso, carcinomas hepáticos y ováricos y feocromocitomas. La identificación clínica de secreción inapropiada de eritropoyetina por neoplasias se basa en la coexistencia de policitemia con neoplasia y en su desaparición al extirpar el tumor. La cuantificación de eritropoyetina por radioinmunoanálisis permite confirmar este hallazgo antes de la cirugía.

Muy raras veces se ha descrito sobreexpresión de renina en algunos tumores. La coincidencia de aparición de hipertensión arterial y de una neoplasia renal y, en algún caso, de tumor de pulmón de células en avena obliga a pensar en esta posibilidad. La cuantificación de la actividad renina plasmática, aldosterona y potasemia permite confirmar el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007; 356: 2064-2072.

Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-relasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of literature. Diagn Pathol 2010; 5: 56.

Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005; 352: 373-379.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Brent GA, Reed Larsen P, Davids TF. Hypothyroidism and thyroiditis. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 377-410.

Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 1203-1268.

Davies TF, Reed Larsen P. Thyrotoxicosis. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 333-376.

Eisenbarth GS, Gottlieb PA. The Immunoendocrinopathy syndromes. En: Reed Larsen P, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, edits. Williams textbook of Endocrinology. 10.ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003; 1763-1776.

Frantz AG, Wilson JD. Endocrine disorders of the breast. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Reed Larsen E, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 9.ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; 877-900.

Frohman LA. Diseases of the anterior pituitary. En: Felig P, Baxter J, Frohman LA, edits. Endocrinology and metabolism. 3.ª ed. New York: McGraw-Hill, 1995; 289-384.

Gagel RF, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia. En: Reed Larsen P, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, edits. Williams textbook of Endocrinology. 10.ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003; 1717-1762.

Gordon J, Strewler GJ. Humoral manifestations of malignancy. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 1803-1820.

Kronenberg HM, Melmed S, Reed Larsen P, Polonsky KS. Principles of Endocrinology. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 3-11.

Low MJ. Neuroendocrinology. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 85-154.

Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 155-262.

Moertel CG. Gastrointestinal carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. En: Sleisenger MH, Fortran JS, edits. Gastrointestinal diseases. 5.ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 1363-1378.

Öberg K. Carcinoid tumors, the carcinoid syndrome, and related disorders. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 1821-1874.

Paul M, Stewart PM. The adrenal cortex. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 445-540.

Reed Larsen P, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 299-332.

Robinson AG, Verbalis JG. Posterior pituitary. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 263-298.

Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 411-444.

Serdar A, Bulun SE, Adashi EY. The physiology and pathology of the female reproductive axis. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.

Shalender BS. Testicular disorders. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 645-700.

Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. WHO International histological Classification of Tumours. Berlin: Springer, 2000.

Spiegel A, Carter-Su C, Taylor S. Mechanism of action of hormones that act at the cell surface. En: Reed Larsen P, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, edits. Williams Textbook of Endocrinology. 10.ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003; 45-64.

Tasai MJ, Clark JH, Shrader WT, O'Malley BW. Mechanisms of action of hormones that act as transcription-regulatory factors. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Reed Larsen E, edits. Williams textbook of Endocrinology. 9.ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; 55-94.

Werner Ingbar's. The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. Braverman LE, Utiger RD, edits. 9.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.