McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Principios de endocrinología: introducción

El tratamiento de los trastornos endocrinos obliga a conocer áreas tan dispares como el metabolismo intermediario, la fisiología de la reproducción, el metabolismo óseo y el crecimiento. Por tanto, la práctica de la endocrinología está íntimamente vinculada al marco conceptual del conocimiento de la secreción hormonal, la acción hormonal y los principios de los sistemas de control por retroalimentación. El sistema endocrino se investiga fundamentalmente a través de las determinaciones de las concentraciones hormonales, que proporcionan al médico una información diagnóstica muy útil. Casi todos los trastornos del sistema endocrino pueden tratarse de forma eficaz, una vez establecido el diagnóstico; los cuadros relacionados con el exceso de hormonas, generalmente debidos a adenomas glandulares benignos, se tratan mediante la extirpación quirúrgica del tumor o reduciendo los niveles hormonales con procedimientos médicos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Ámbito de la endocrinología

La especialidad de la endocrinología abarca el estudio de las glándulas y de las hormonas que éstas producen. El término *endocrino* fue acuñado por Starling para marcar el contraste entre las hormonas de secreción interna (endocrinas) y las de secreción externa (*exocrinas*) o secretadas hacia una luz como, por ejemplo, las del aparato digestivo. El término *hormona* procede de una frase en griego que significa "poner en movimiento" y describe las acciones dinámicas de estas sustancias circulantes que despiertan respuestas celulares y regulan los procesos fisiológicos a través de mecanismos de retroalimentación.

A diferencia de lo que sucede en otras especialidades médicas, no es posible definir la endocrinología siguiendo líneas anatómicas estrictas. Las glándulas endocrinas clásicas (hipófisis, tiroides, paratiroides, islotes pancreáticos, suprarrenales y gónadas) establecen amplias comunicaciones con otros órganos a través del sistema nervioso, las hormonas, las citocinas y los factores de crecimiento. Además de sus tradicionales funciones sinápticas, el encéfalo produce una amplia gama de péptidos hormonales que constituyen la base de la disciplina de la neuroendocrinología. Mediante la producción de factores liberadores hipotalámicos, el sistema nervioso central ejerce una importante influencia reguladora en la secreción de las hormonas hipofisarias (cap. 318). El sistema nervioso periférico regula la producción hormonal de la médula suprarrenal y los islotes pancreáticos. También existe una estrecha inter-relación entre los sistemas inmunitario y endocrino. El glucocorticoide suprarrenal, cortisol, es un potente inmunosupresor. Las citocinas y las interleucinas (IL) ejercen efectos profundos sobre las funciones de la hipófisis, las suprarrenales, la tiroides y las gónadas. Ciertas enfermedades endocrinas frecuentes, como las autoinmunitarias de la tiroides o la diabetes mellitus tipo 1, se deben a una alteración de la regulación de la vigilancia y la tolerancia inmunitarias. Otras enfermedades menos comunes, como la insuficiencia poliglandular, la enfermedad de Addison y la hipofisitis linfocítica, tienen también una base inmunitaria.

El entrecruzamiento de la endocrinología con procesos fisiológicos de otras especialidades difumina el papel desempeñado por las hormonas. Así, éstas participan activamente en el mantenimiento de la presión arterial, el volumen intravascular y la resistencia periférica del aparato cardiovascular. Las sustancias vasoactivas como las catecolaminas, la angiotensina II, la endotelina y el óxido nítrico, además de las múltiples funciones que ejercen en otros tejidos, intervienen en los cambios

dinámicos del tono vascular. El corazón es la fuente principal del péptido natriurético auricular, que actúa por un mecanismo endocrino clásico, induciendo la natriuresis en un órgano diana distante (el riñón). La eritropoyetina, una hormona circulante tradicional, se produce en el riñón y estimula la eritropoyesis en la médula ósea (cap. 52). El riñón participa de manera integral en el eje renina-angiotensina (cap. 321) y es la diana más importante para varias hormonas, como la paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH), los mineralocorticoides y la vasopresina. El aparato digestivo produce un sorprendente número de hormonas peptídicas como la colecistocinina, la gastrina, la secretina y el péptido intestinal vasoactivo, entre muchas otras. Los carcinoides y los tumores de los islotes pueden secretar cantidades excesivas de estas hormonas, provocando síndromes clínicos específicos (cap. 329). Muchas de estas hormonas gastrointestinales se producen también en el sistema nervioso central, donde su función es mal conocida. A medida que se descubren nuevas hormonas, como sucede con la inhibina, la ghrelina y la leptina, se van integrando en la ciencia y en la práctica de la medicina, más sobre la base de sus funciones que por sus estructuras o mecanismos de acción.

La caracterización de los receptores hormonales suele revelar relaciones inesperadas con factores propios de disciplinas no endocrinológicas. Por ejemplo, el receptor de la hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) pertenece a la familia de receptores de las citocinas. Los receptores acoplados a la proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR), mediadores de las acciones de muchas hormonas peptídicas, participan también en numerosos procesos fisiológicos entre los que se encuentran la visión, el olfato y la neurotransmisión.

Es evidente que las hormonas y los factores de crecimiento desempeñan un importante papel funcional en todos los sistemas orgánicos. Aunque los endocrinólogos no suelen intervenir en la administración de hormonas o factores de crecimiento utilizados para tratar enfermedades de otras especialidades (p. ej., cardiología, hematología), los principios de la endocrinología también pueden aplicarse en estos casos, insistiendo en el impacto ejercido por la endocrinología en otras múltiples disciplinas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Naturaleza de las hormonas

Las hormonas pueden dividirse en cinco grupos principales: 1) *derivadas de aminoácidos* como la dopamina, las catecolaminas y la hormona tiroidea; 2) *neuropéptidos pequeños* como la hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), la hormona liberadora de tirotropina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH), la somatostatina y la vasopresina; 3) *grandes proteínas* como la insulina, la hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) y la PTH, producidas por glándulas endocrinas clásicas; 4) *hormonas esteroideas* como el cortisol y los estrógenos, sintetizadas a partir de precursores derivados del colesterol, y 5) *derivados de vitaminas* como los retinoides (vitamina A) y la vitamina D. Diversos *factores de crecimiento peptídicos*, la mayoría de los cuales actúan localmente, comparten acciones con hormonas. Por regla general, las hormonas derivadas de los aminoácidos y las peptídicas establecen interacciones con receptores situados en la membrana de superficie de las células. Los esteroides, las hormonas tiroideas, la vitamina D y los retinoides son liposolubles y ejercen su acción sobre receptores nucleares intracelulares.

Familias de hormonas y de receptores

Muchas hormonas y receptores pueden agruparse en familias que reflejan sus similitudes estructurales (cuadro 317-1). La evolución de estas familias genera vías diversas, aunque sumamente específicas, para la acción hormonal. El conocimiento de estas relaciones permite extrapolar la información referente a una hormona o a un receptor a los demás miembros de esa familia.

Cuadro 317-1. Familias de receptores de membrana y vías de señalización

Receptores	Efectores	Vías de señalización
Siete receptores transmembranarios acoplados a la proteína G (GPCR)		
Adrenérgicos beta	G_s α, ciclasa de adenilato	Estimulación de la producción de AMP cíclico, proteína A de cinasa
LH, FSH, TSH	Canales de Ca^{2+}	Calmodulina, cinasas dependientes del Ca^{2+}
Glucagon		
PTH, PTHrP		
ACTH, MSH		

GHRH, CRH		
Adrenérgicos alfa	G_i α	Inhibición de la producción de AMP cíclico
Somatostatina		Activación de los canales de K+ y Ca^{2} +
TRH, GnRH	G_q, G_{11}	Fosfolipasa C, diacilglicerol, IP_3, proteína C de cinasa, canales del Ca^{2} + dependientes del voltaje
Tirosincinasa receptora		
Insulina, IGF-1	Cinasas de tirosina, IRS-1 a IRS-4	Cinasas de MAP, PI 3-cinasa, RSK
EGF, NGF	Cinasas de tirosina, ras	Raf, cinasas de MAP, RSK
Receptor de citocina, unido a cinasa		
GH, PRL	Cinasas de tirosina JAK	STAT, cinasa de MAP, PI 3-cinasa, IRS-L, IRS-2
Cinasa de serina		
Activina, TGF-β, MIS	Cinasa de serina	Smads

Nota: IP_3, trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*); IRS, sustratos del receptor de insulina (*insulin receptor substrates*); MAP, proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*); MSH, hormona estimulante de melanocitos (*melanocyte-stimulating hormone*); NGF, factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*); PI, fosfatidilinositol (*phosphatylinositol*); RSK, cinasa S6 ribosómica (*ribosomal S6 kinase*); TGF-β, factor de transformación del crecimiento beta (*transforming growth factor beta*). Para las demás abreviaturas, véase el texto.

La familia de hormonas glucoproteínicas, formada por la hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH), la hormona estimulante del folículo (*follicle-stimulating hormone*, FSH), la LH y la gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG), ilustra muchas de las características de las hormonas emparentadas. Estas hormonas glucoproteínicas son heterodímeros que tienen en común una subunidad alfa; las subunidades beta son distintas y son las que les confieren sus acciones biológicas específicas. La estructura tridimensional global de las subunidades beta es similar, reflejando la localización de los enlaces disulfuro conservados y que mantienen la configuración de la proteína. La clonación de los genes de las subunidades beta de muchas especies indica que esta familia surgió a partir de un gen ancestral común, probablemente por duplicación genética, con divergencia posterior para evolucionar a nuevas funciones biológicas.

Para que puedan aparecer nuevas funciones biológicas a medida que las familias de hormonas aumentan y divergen, sus receptores deben evolucionar con ellas. Por ejemplo, para cada hormona glucoproteínica debió evolucionar el GPCR correspondiente. Estos receptores tienen una estructura similar y cada uno de ellos está acoplado a la vía de señalización G_s α. Sin embargo, es mínima la superposición en su unión a las hormonas. Así, la TSH se une de forma muy específica al receptor TSH, pero su interacción con los receptores LH o FSH es débil. No obstante, la reactividad cruzada

de las hormonas con receptores que no son específicos para ellas puede tener sutiles consecuencias fisiológicas. Los niveles muy elevados de hCG durante el embarazo estimulan al receptor de la TSH, con el consiguiente aumento de los niveles de hormona tiroidea.

La insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor*, IGF)-I y el IGF-II comparten similitudes estructurales que se hacen más evidentes cuando se comparan las formas precursoras de las proteínas. Al contrario del elevado grado de especificidad que muestran las hormonas glucoproteínicas, entre los miembros de la familia insulina/IGF se producen reacciones cruzadas moderadas. Las concentraciones elevadas de un precursor de IGF-II producido por determinados tumores (p. ej., sarcomas) pueden provocar hipoglucemia, en parte porque este factor se une a los receptores de la insulina y IGF-I (cap. 86). Las concentraciones altas de insulina también facilitan su unión al receptor de IGF-I, lo que quizá justifique algunas de las manifestaciones clínicas observadas en la resistencia grave a la insulina.

Otro ejemplo importante de reacción cruzada con el receptor es el producido entre la PTH y el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP) (cap. 332). La PTH se forma en las glándulas paratiroides, mientras que el PTHrP se expresa, con niveles elevados, durante el desarrollo y es también fabricado por diversos tipos de tumores (cap. 86). Las secuencias de aminoácidos de estas hormonas muestran similitudes, sobre todo en sus regiones aminoterminales. Las dos se unen a un único receptor de la PTH expresado por el riñón y el hueso. Por tanto, la producción excesiva de cualquiera de estas sustancias hormonales puede provocar hipercalcemia e hipofosfatiemia, de tal manera que cuando sólo se dispone del estudio del suero se dificulta la distinción entre el hipertiroidismo y la hipercalcemia de la malignidad. No obstante, en la actualidad existen análisis sensibles y específicos para la PTH y el PTHrP que permiten diferenciar con mayor facilidad ambos trastornos.

Según sus especificidades para los lugares de unión con el DNA, la familia de receptores nucleares puede subdividirse en receptores de tipo 1 (receptor de glucocorticoides [*glucocorticoid receptor*, GR], MR, receptor de andrógenos [*androgen receptor*, AR], receptor de estrógenos [*estrogen receptor*, ER], PR), que se unen a los esteroides, y receptores de tipo 2 (receptor de hormona tiroidea [*thyroid hormone receptor*, TR], receptor de vitamina D [*vitamin D receptor*, VDR], receptor de ácido retinoico [*retinoic acid receptor*, RAR], receptor del proliferador peroxisómico activado [*peroxisome proliferator activated receptor*, PPAR]), que se unen a la hormona tiroidea, a la vitamina D, al ácido retinoico y a los derivados lipídicos. Algunos dominios funcionales de los receptores nucleares, como los dominios en dedo de cinc para la unión al DNA, están muy conservados. No obstante, estos dominios muestran diferencias selectivas en aminoácidos, de las que deriva su especificidad para la secuencia del DNA. Los dominios de unión a las hormonas son más variables, proporcionando una gran diversidad a la disposición de moléculas pequeñas que pueden unirse a distintos receptores nucleares. Con pocas excepciones, la unión a las hormonas es muy específica de cada tipo de receptor nuclear. Una excepción la constituyen los receptores de los glucocorticoides y los mineralocorticoides, que están muy relacionados. Como el receptor de

mineralocorticoides tiene también gran afinidad para los glucocorticoides, existe una enzima (la deshidrogenasa del 11β-hidroxiesteroide), localizada en los túbulos renales, que inactiva a estos últimos y permite las respuestas selectivas a los mineralocorticoides como la aldosterona. Sin embargo, cuando las concentraciones de glucocorticoides son muy altas, como sucede en el síndrome de Cushing, la vía de degradación se satura, lo que hace posible que los elevados niveles de cortisol ejerzan efectos de tipo mineralocorticoide (retención de sodio, pérdida de potasio). Este fenómeno es especialmente importante en los síndromes de secreción ectópica de corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) (cap. 321). Otro ejemplo de relajación de la especificidad de receptor nuclear es el del receptor de estrógenos, al que también pueden unirse distintos compuestos, algunos de los cuales tienen poco parecido estructural con el ligando de alta especificidad, el estradiol. Esta característica del receptor de estrógenos permite su activación por "estrógenos ambientales" como el resveratrol, el octilfenol y otros muchos hidrocarburos aromáticos. Por otra parte, esta ausencia de especificidad nos permite sintetizar una notable serie de antagonistas clínicamente útiles (p. ej., el tamoxifén) y de moduladores de la respuesta estrógena selectiva (*selective estrogen response modulators*, SERM), como el raloxifén. Estas sustancias generan conformaciones distintas que alteran las interacciones del receptor con los componentes de la maquinaria de la transcripción (véase más adelante en este capítulo), lo que les confiere sus peculiares acciones.

Síntesis y procesamiento de las hormonas

La síntesis de las hormonas peptídicas y de sus receptores tiene lugar por la vía clásica de la expresión de los genes: transcripción → mRNA → proteína → procesamiento postraducción de la proteína → clasificación intracelular, integración en la membrana o secreción (cap. 56). Aunque los genes endocrinos contienen elementos reguladores del DNA similares a los de otros muchos genes, su estrecho control por otras hormonas requiere también la presencia de elementos de respuesta hormonal específica. Por ejemplo, la acción de las hormonas tiroideas sobre su receptor, un miembro de la familia de receptores nucleares, reprime directamente a los genes de la TSH. Para que los genes de las enzimas esteroidógenas puedan expresarse, se necesitan factores de transcripción específicos tales como el factor esteroidógeno 1 (*steroidogenic factor 1*, SF-1), que actúan en combinación con las señales transmitidas por las hormonas tróficas (p. ej., ACTH o LH). Para algunas hormonas, la regulación más importante ocurre a nivel de la eficiencia de la traducción. Así, la regulación de la biosíntesis de insulina, aunque precisa una transcripción continua del gen, se hace sobre todo en el nivel de la traducción, como respuesta al ascenso de las concentraciones de glucosa y aminoácidos.

Muchas hormonas forman parte de polipéptidos precursores de mayor tamaño que, sometidos a un procesamiento proteolítico, dan lugar a la hormona activa. Como ejemplos pueden citarse la proopiomelanocortina (POMC) → ACTH; proglucagon → glucagon; proinsulina → insulina; proPTH → PTH. En muchos casos, como sucede con la POMC y el proglucagon, los precursores generan varios péptidos biológicamente activos. Es interesante que los precursores de las hormonas sean inactivos,

lo que probablemente sirva para añadir un nivel adicional de control regulador. Este mecanismo no es sólo evidente en las hormonas peptídicas, sino también en determinadas hormonas esteroideas (testosterona → dihidrotestosterona) y a la hormona tiroidea ($T_4 \rightarrow T_3$).

El procesamiento de los precursores hormonales está íntimamente vinculado a las vías de clasificación intracelular que transportan las proteínas a las vesículas y enzimas adecuadas, dando lugar a procesos de división específicos a los que sigue el plegamiento de las proteínas y su paso a las vesículas de secreción. Las hormonas destinadas a la secreción se trasladan a través del retículo endoplásmico bajo la dirección de una secuencia aminoterminal de señalización que posteriormente se degrada. Los receptores de la superficie celular se insertan en la membrana mediante segmentos cortos de aminoácidos hidrófobos que permanecen incluidos en la bicapa de lípidos. Durante al traslado a través del aparato de Golgi y el retículo endoplásmico, las hormonas y los receptores están sometidos también a distintas modificaciones postraducción del tipo de glucosilación o fosforilación capaces de alterar su conformación, variar su vida media circulante o modificar su actividad biológica.

La síntesis de gran parte de las hormonas esteroideas depende de modificaciones de su precursor, el colesterol. Para la síntesis de testosterona (cap. 325), estradiol (cap. 326), cortisol (cap. 321) y vitamina D (cap. 331) se requieren múltiples pasos enzimáticos regulados. Este gran número de pasos de la síntesis predispone a la aparición de múltiples trastornos de la esteroidogénesis, tanto genéticos como adquiridos.

Secreción, transporte y degradación de las hormonas

La concentración circulante de una hormona depende de su velocidad de secreción y de su vida media en la circulación. Tras el procesamiento de la proteína, las hormonas peptídicas (GnRH, insulina, GH) se almacenan en gránulos de secreción. Cuando los gránulos maduran, se sitúan bajo la membrana plasmática, a la espera de su inminente liberación hacia la circulación. En la mayoría de los casos, el estímulo para la secreción de la hormona consiste en un factor de liberación o una señal nerviosa que induce rápidos cambios de las concentraciones intracelulares de calcio, haciendo que los gránulos de secreción se fusionen con la membrana plasmática y liberen su contenido hacia el medio ambiente extracelular y al torrente sanguíneo. Por el contrario, las hormonas esteroideas se difunden hacia la circulación a medida que son sintetizadas. Por tanto, su ritmo de secreción sigue estrechamente al de su síntesis. Por ejemplo, la ACTH y la LH inducen la esteroidogénesis a través de la estimulación de la actividad de la proteína de regulación aguda de la esteroidogénesis (st*eroidogenic* a*cute* r*egulatory*, StAR) (que transporta el colesterol al interior de las mitocondrias), junto con otros pasos limitadores de la velocidad de síntesis (p. ej., la enzima CYP11A1, que separa la cadena lateral del colesterol) en la vía de la esteroidogénesis.

El transporte y la degradación de las hormonas determinan la rapidez con que decae su señal. Algunas señales hormonales son evanescentes (p. ej., la de la somatostatina), mientras que otras son más duraderas (p. ej., la de la TSH). Como la somatostatina ejerce sus efectos prácticamente en la totalidad de los tejidos, su breve vida media permite controlar localmente sus concentraciones

y sus acciones. Las modificaciones estructurales que dificultan la degradación de la somatostatina han permitido producir análogos terapéuticos de acción prolongada como el octreótido (cap. 318). Por otra parte, las acciones de la TSH se ejercen de forma muy específica sobre la glándula tiroides. Su vida media prolongada le permite mantener niveles séricos relativamente constantes, a pesar de que su secreción se lleva a cabo mediante pulsaciones separadas.

Conocer la vida media de las hormonas en la circulación es importante para poder efectuar una sustitución fisiológica, ya que la frecuencia de administración y el intervalo necesarios hasta alcanzar un estado de equilibrio están íntimamente relacionados con la velocidad de decaimiento de la hormona. Por ejemplo, la vida media plasmática de T_4 es de siete días. Por tanto, para alcanzar un nuevo estado de equilibrio se necesitará más de un mes, pero para lograr un nivel hormonal constante sólo habrá que administrar una toma al día. Por el contrario, la vida media de T_3 es de un día. Su administración produce niveles séricos más dinámicos y ha de administrarse dos o tres veces al día. De igual forma, la vida media de los glucocorticoides sintéticos es muy variable; los de mayor duración (p. ej., la dexametasona) producen una mayor supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA). Casi todas las hormonas proteínicas (p. ej., ACTH, GH, prolactina [PRL], PTH, LH) tienen una vida media relativamente corta (<20 min), con picos bruscos de secreción y decaimiento. La única forma exacta de establecer el perfil de la frecuencia y amplitud de las pulsaciones consiste en medir las concentraciones en muestras de sangre obtenidas con mucha frecuencia (cada 10 min) y durante un período prolongado (8 a 24 h). Como esto no resulta práctico en clínica, una estrategia alternativa consiste en reunir tres o cuatro muestras extraídas con intervalos de unos 30 min, aun admitiendo que la secreción pulsátil dificulta el establecimiento de límites normales estrechos. El decaimiento rápido de las hormonas resulta útil en determinadas situaciones clínicas. Por ejemplo, la corta vida media de la PTH permite usar sus determinaciones intraoperatorias para confirmar que se ha extirpado de manera satisfactoria un adenoma. Este procedimiento es especialmente útil para el diagnóstico cuando se sospecha una enfermedad multicéntrica o hiperplasia paratiroidea, como sucede en la neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) o en la insuficiencia renal.

Muchas hormonas circulan ligadas a proteínas séricas de unión. Entre ellas se encuentran: 1) la T_4 y la T_3, unidas a la globulina de unión a la tiroxina (*thyroxine-binding globulin*, TBG), y a la albúmina y la prealbúmina de unión a la tiroxina (*thyroxine-binding prealbumin*, TBPA); 2) el cortisol, unido a la globulina de unión al cortisol (*cortisol-binding globulin*, CBG); 3) los andrógenos y estrógenos, que se unen a la globulina de unión a las hormonas sexuales (*sexual hormone-binding globulin,* SHBG) (también llamada globulina de unión a la testosterona, [*testosterone-binding globulin*, TeBG]); 4) el IGF-I y II, que circulan unidos a diversas proteínas de unión al IGF (*IGF-binding proteins*, IGFBP); 5) la GH, que se une a la proteína de unión a la GH (*GH-binding proteins*, GHBP), que es un fragmento circulante del dominio extracelular del receptor de GH, y 6) la activina, que se une a la folistatina. Estas interacciones proporcionan un reservorio hormonal, evitan la rápida degradación de las hormonas no unidas, limitan el acceso de las hormonas a

determinadas localizaciones (p. ej., las IGFBP) y regulan las concentraciones de hormonas no unidas o "libres". Aunque se han identificado diversas anomalías de las proteínas de unión, casi todas ellas tienen pocas consecuencias clínicas, a no ser por las dificultades diagnósticas que crean. Por ejemplo, la deficiencia de TBG puede reducir mucho los niveles totales de hormona tiroidea, pero las concentraciones libres de T_4 y T_3 permanecen normales. Las enfermedades hepáticas y determinados fármacos también pueden influir en los niveles de las proteínas de unión (p. ej., los estrógenos aumentan el nivel de la TBG) o pueden desplazar a las hormonas de sus proteínas de unión (p. ej., el salsalato desplaza a T_4 de la TBG). Sólo las hormonas libres pueden unirse a sus receptores y despertar una respuesta biológica. Las perturbaciones a corto plazo de las proteínas de unión alteran los niveles de hormona libres, lo que, a su vez, induce adaptaciones complementarias a través de los mecanismos de retroalimentación. Los cambios de la SHBG en la mujer son una excepción a este mecanismo autocorrector. Cuando la SHBG disminuye por resistencia a la insulina o debido a exceso de andrógenos, la concentración de testosterona libre aumenta, lo que puede provocar hirsutismo (cap. 44). Estos niveles elevados de testosterona libre no desencadenan una corrección compensadora adecuada por retroalimentación, ya que son los estrógenos, y no la testosterona, los reguladores fundamentales del eje reproductor.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

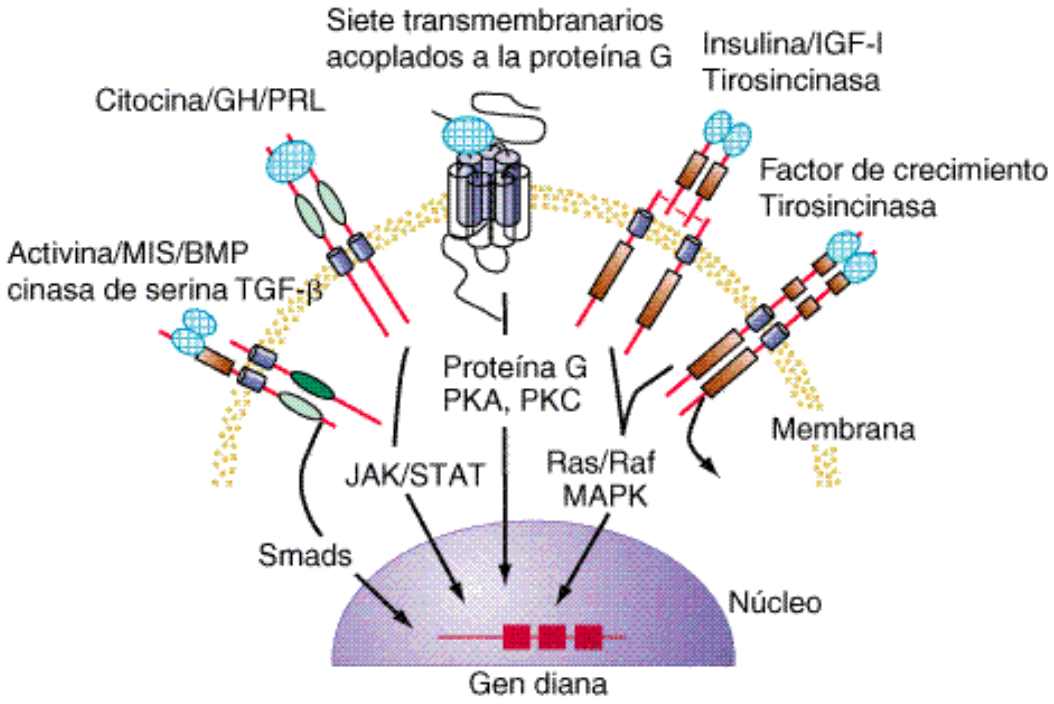
Acción hormonal a través de los receptores

Los receptores de hormonas se dividen en dos clases: de membrana y nucleares. Los *receptores de membrana* se unen fundamentalmente a las hormonas peptídicas y a las catecolaminas. Los *receptores nucleares* se unen a moléculas pequeñas que pueden difundirse a través de la membrana celular, como la hormona tiroidea, los esteroides y la vitamina D. Existen algunos principios generales aplicables a las interacciones entre las hormonas y sus receptores, con independencia de la clase a que pertenezcan estos últimos. Las hormonas se unen a sus receptores de manera específica y con una elevada afinidad, que habitualmente coincide con los límites dinámicos de las concentraciones hormonales circulantes. Las concentraciones bajas de hormona libre (en general 10^{-12} a 10^{-9} *M*) permiten la unión y separación rápidas de la hormona al receptor en una reacción bimolecular, de forma que la ocupación de un receptor en un momento determinado depende de la concentración de la hormona y de la afinidad del receptor por ella. El número de receptores varía mucho en los distintos tejidos, lo que constituye uno de los determinantes principales de las respuestas celulares específicas a las hormonas circulantes. Por ejemplo, los receptores de ACTH se encuentran casi exclusivamente en la corteza suprarrenal, mientras que los de FSH sólo se encuentran en las gónadas. Por el contrario, la distribución de los receptores de insulina y hormona tiroidea es muy amplia, como reflejo de la necesidad de producir respuestas metabólicas en todo el organismo.

Receptores de membrana

Los receptores hormonales de membrana pueden dividirse en varios grupos principales: 1) siete receptores transmembranarios acoplados a la proteína G (GPCR), 2) receptores de cinasa de tirosina, 3) receptores de citocina y 4) receptores de cinasa de serina (fig. 317-1). La familia de los *siete transmembranarios GPCR* se une a un nutrido conjunto de hormonas, entre las que se encuentran proteínas de gran tamaño (p. ej., LH, PTH), péptidos pequeños (p. ej., TRH, somatostatina), catecolaminas (adrenalina, dopamina) e incluso minerales (p. ej., calcio). Los dominios extracelulares de los GPCR tienen un tamaño muy variable y constituyen el lugar principal para la unión de las hormonas de gran tamaño. Las regiones que se expanden a través de la membrana están formadas por dominios helicoidales alfa que atraviesan la bicapa lipídica. Como otros canales, estos dominios parecen circulares y forman una bolsa hidrófoba a la que se adaptan determinados ligandos pequeños. La unión con las hormonas producen cambios en la conformación de estos dominios y los consiguientes cambios estructurales en el dominio intracelular, que es el lugar donde se fijan las proteínas G.

FIGURA 317-1.



Señalización del receptor de membrana. MAPK, cinasa de proteínas activada por mitógeno (*mitogen-activated protein kinase*); PKA y PKC, cinasas de proteínas A y C (*protein kinase A, C*); TGF, factor transformador del crecimiento. Para aclarar otras abreviaturas, véase el texto.

La gran familia de *proteínas G*, así llamadas porque se unen a nucleótidos guanina (GTP, GDP), proporciona una mayor diversidad para el acoplamiento a distintos receptores. Las proteínas G forman un complejo heterotrimérico compuesto por varias subunidades alfa y βγ. La subunidad alfa contiene un lugar de unión para el nucleótido guanina e hidroliza el GTP → GDP. La subunidad βγ se encuentra firmemente relacionada y regula la actividad de la subunidad alfa, además de intervenir en sus propias vías de señalización del efector. La actividad de la proteína G está regulada por un ciclo que implica la hidrólisis de GTP e interacciones dinámicas entre las subunidades alfa y βγ. La unión de la hormona al receptor hace que el GDP se disocie, permitiendo que Gα se una al GTP y se disocie del complejo βγ. En estas condiciones, la subunidad Gα se activa e interviene en la transducción de la señal a través de varias enzimas como la adenilciclasa o la fosfolipasa C. La hidrólisis del GTP a GDP permite que pueda vincularse de nuevo a las subunidades βγ, restableciéndose al estado de inactividad. Como se describirá más adelante, las mutaciones de la proteína G o las de los receptores que modifican sus interacciones con las proteínas G pueden dar lugar a diversas endocrinopatías.

Existen más de una docena de isoformas de la subunidad Gα. La G_s α estimula y la G_i α inhibe a la adenilciclasa, enzima generadora del segundo mensajero, el monofosfato de adenosina (*adenosine mono-phosphate*, AMP) cíclico, inductor de la activación de la proteína A de cinasa (cuadro 317-1). Las subunidades G_q se unen a la fosfolipasa C para generar diacilglicerol y trifosfato de inositol, con la consiguiente activación de la proteína C de cinasa y liberación de calcio intracelular.

Los *receptores de la cinasa de tirosina* trasladan las señales de la insulina y de distintos factores de crecimiento como IGF-1, factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF), factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento de los fibroblastos. Los dominios de unión a ligandos extracelulares ricos en cisteína contienen lugares de unión para los factores de crecimiento. Tras su unión con el ligando, este tipo de receptores se autofosforila, induciendo interacciones con las proteínas adaptadoras intracelulares del tipo de Shc y los sustratos del

receptor de insulina 1 a 4. En cuanto al receptor de la insulina, se produce una activación de varias cinasas entre las que se encuentran las vías Raf-Ras-MAPK y Akt/proteína B de cinasa. Las tirosincinasas receptoras desempeñan un papel destacado en el crecimiento y la diferenciación celular y en el metabolismo intermediario.

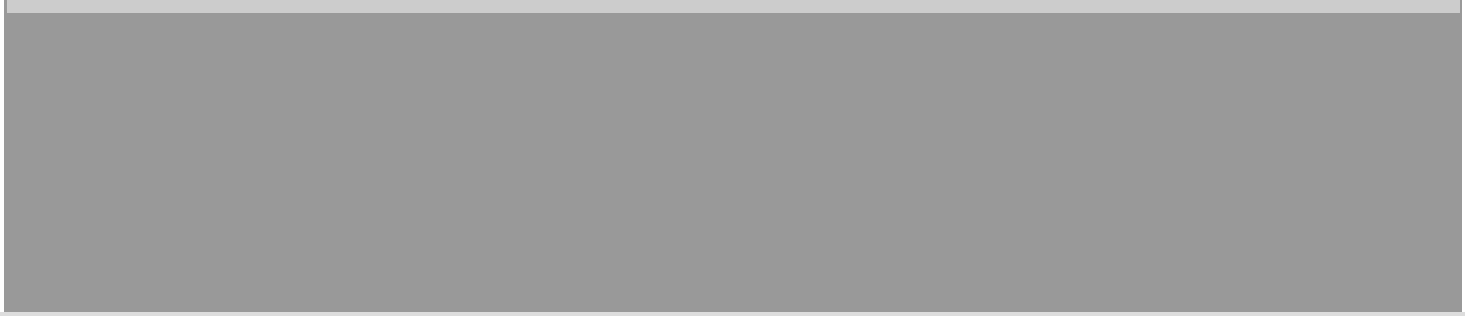
Los receptores GH y PRL pertenecen a la familia de *citocinas receptoras* (cap. 295). Al igual que sucede con las tirosincinasas receptoras, la unión al ligando induce la interacción del receptor con las cinasas intracelulares (las cinasas Janus [*Janus kinases*, JAK] que fosforilan a miembros de las familias de transducción de la señal y de activadores de la transcripción [*signal transduction and activators of transcription*, STAT]), así como a otras vías de señalización (Ras, PI3-K, MAPK). Las proteínas STAT activadas pasan al núcleo y estimulan la expresión de sus genes diana (cap. 318).

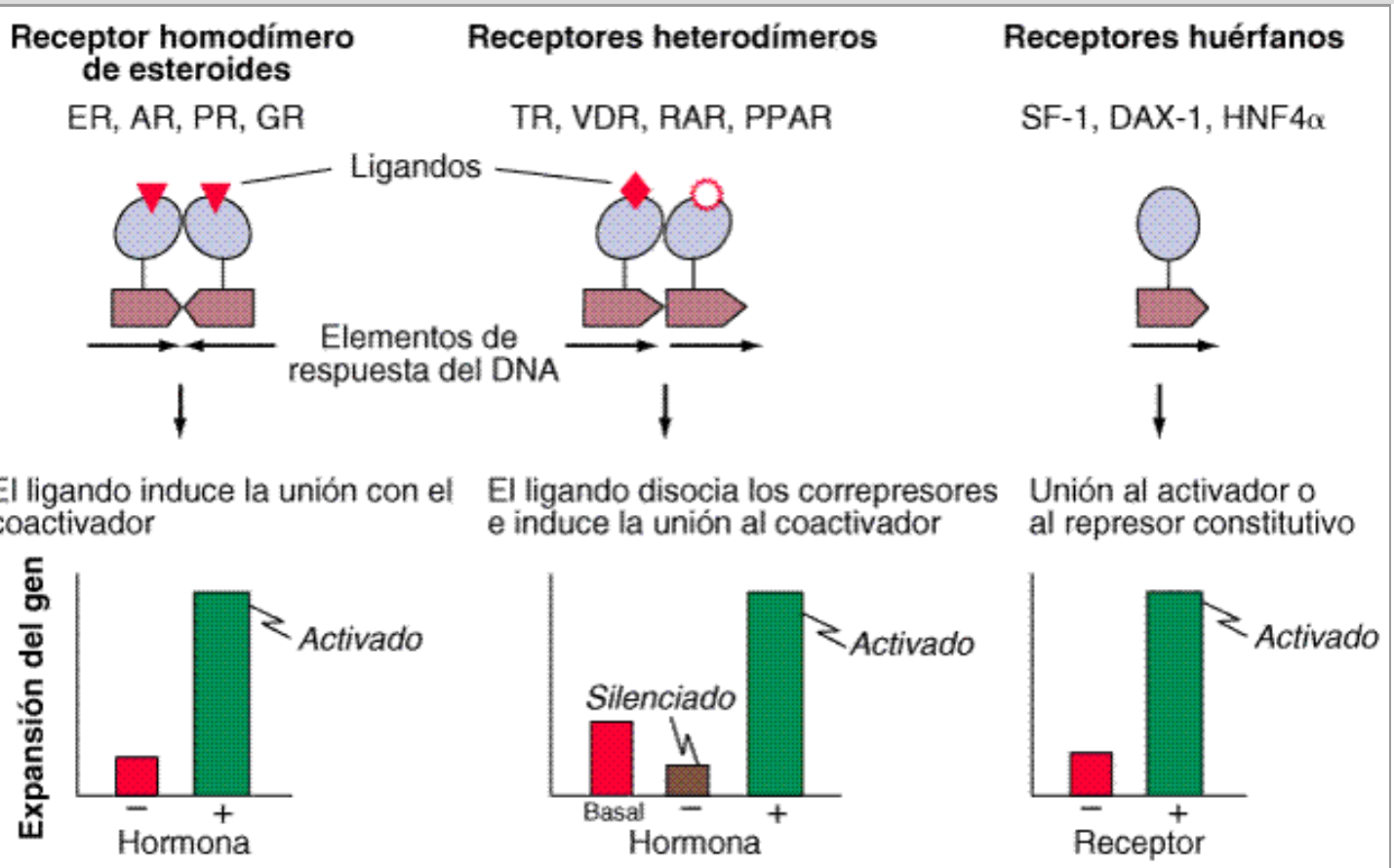
Los *receptores de cinasa de serina* intervienen en las acciones de las activinas, del factor transformador del crecimiento beta, de la sustancia inhibidora mülleriana ([*müllerian-inhibiting substance*, MIS], también conocida como hormona anti-mülleriana [*anti-müllerian hormone*, AMH]) y las proteínas morfogenéticas del hueso (*bone morphogenic proteins*, BMP). Esta familia de receptores (formados por subunidades de tipo I y II) envían la señal a través de proteínas llamadas *smads* (fusión de los términos *Caenorhabditis elegans* sma + *mammalian mad*). Al igual que las proteínas STAT, las smad ejercen una función doble, interviniendo en la transducción de la señal del receptor y actuando como factores de transcripción. Las acciones diversas de estos factores de crecimiento indican que actúan sobre todo en el nivel local (actividad paracrina o autocrina). Las proteínas de unión, como la folistatina (que se une a la activina y a otros miembros de esta familia), actúan inactivando a los factores de crecimiento y limitando su distribución.

Receptores nucleares

La familia de los receptores nucleares ha crecido hasta alcanzar casi 100 miembros, muchos de los cuales siguen estando clasificados como receptores huérfanos pues sus ligandos, si existen, no han sido aún identificados (fig. 317-2). Por lo demás, casi todos los receptores nucleares se clasifican según la naturaleza de sus ligandos. Aunque, en último término, todos los receptores nucleares actúan facilitando o dificultando la transcripción de los genes, algunos (p. ej., el receptor de glucocorticoides) residen fundamentalmente en el citoplasma, mientras que otros (p. ej., el receptor de hormona tiroidea) están siempre en el núcleo. Tras la unión con el ligando, los receptores citoplásmicos pasan al núcleo. Cada vez son más las pruebas de que ciertos receptores nucleares (p. ej., de glucocorticoides, de estrógenos) pueden también activar o reprimir las vías de transducción de señales, proporcionando un mecanismo para la comunicación cruzada entre los receptores de la membrana y los nucleares.

FIGURA 317-2.





Señalización de los receptores nucleares. ER, receptor de estrógenos; AR, receptor de andrógenos; PR, receptor de progesterona; GR, receptor de glucocorticoides; TR, receptor de hormona tiroidea; VDR, receptor de vitamina D; RAR receptor de ácido retinoico; PPAR, receptor del proliferador peroxisómico activado; SF-1, factor esteroidógeno-1; DAX, inversión sexual sen-sible a la dosis, hiperplasia suprarrenal congénita, cromosoma X (d*osaje sensitive sex-reversal, adrenal hypoplasia congenita,* X-*chromosome,* DAX); HNF4α, factor nuclear hepático 4α (*hepatic nuclear factor 4*α).

Las estructuras de los receptores nucleares han sido ampliamente estudiadas, incluso con cristalografía de rayos X. El dominio de unión al DNA, formado por dos dedos de cinc, establece un contacto específico con secuencias de reconocimiento del DNA situadas en los genes diana. La mayoría de los receptores nucleares se unen al DNA en forma de dímeros. Por tanto, cada monómero reconoce un motivo individual de DNA al que se denomina "medio lugar". Los receptores de esteroides, incluidos los de los glucocorticoides, los estrógenos, la progesterona y los andrógenos, se unen al DNA como homodímeros. De acuerdo con esta simetría doble, sus reconocimientos de los medios lugares del DNA son palindrómicos. Los receptores de hormona tiroidea, retinoide, proliferador de peroxisoma activado y vitamina D se unen al DNA, sobre todo como heterodímeros y en combinación con receptores de retinoide X (*retinoid X receptors*, RXR). Sus medios lugares del DNA se disponen formando repeticiones directas. La especificidad de los receptores por las secuencias de DNA depende de: 1) la secuencia del medio lugar, 2) la orientación de los medios lugares (palindrómica, repetición directa) y 3) el espacio existente entre los medios lugares. Así, los receptores de la vitamina D, la hormona tiroidea y el retinoide reconocen medios lugares repetidos en tándem similares (TAAGTCA), pero estas repeticiones del DNA están separadas por 3, 4 y 5 nucleótidos, respectivamente.

El dominio carboxiterminal de unión a la hormona interviene en el control de la transcripción. En los receptores de tipo II, como el receptor de hormona tiroidea (*thyroid hormone receptor*, TR) y el receptor del ácido retinoico (RAR), las proteínas correpresoras se unen al receptor en ausencia de ligando y

silencian la transcripción de los genes. La unión a la hormona induce cambios en la conformación que desencadenan la liberación de correpresores e induce el reclutamiento de coactivadores que estimulan la transcripción. Por tanto, estos receptores pueden producir cambios espectaculares en el grado de actividad de los genes. Algunas enfermedades son consecuencia de defectos en la regulación de estos acontecimientos. Por ejemplo, las mutaciones del receptor de la hormona tiroidea impiden la disociación del correpresor, lo que se traduce en una forma dominante de resistencia hormonal (cap. 320). En la leucemia promielocítica, la fusión de RAR□ a otras proteínas nucleares produce un gen aberrante silenciador e impide la diferenciación celular normal. El tratamiento con ácido retinoico invierte esta represión y permite la diferenciación y la apoptosis de las células (cap. 96). La mayoría de los receptores de tipo 1 no establecen interacciones con los correpresores, pero la unión con los ligandos sigue interviniendo en las interacciones con diversos coactivadores. La cristalografía con rayos X demuestra que varios SERM hacen que los receptores adopten conformaciones distintas. Las respuestas específicas del tejido causadas por estos agentes en la mama, el hueso y el útero parecen consecuencia de las diversas interacciones con los coactivadores. El complejo receptor-coactivador estimula la transcripción de los genes a través de varios mecanismos, entre los que se encuentran: 1) el reclutamiento de enzimas (acetiltransferasas de histonas) que modifican la estructura de la cromatina, 2) interacciones con otros factores de la transcripción sobre el gen diana y 3) interacciones directas con componentes del aparato general de la transcripción para potenciar la velocidad de la transcripción mediada por la polimerasa II del ácido ribonucleico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Funciones de las hormonas

En los capítulos siguientes se describen con detalle las funciones de cada una de las hormonas. Sin embargo, resulta útil ilustrar el hecho de que muchas respuestas biológicas requieren la integración de varias vías hormonales distintas. Las funciones fisiológicas de las hormonas pueden dividirse en tres áreas generales: 1) crecimiento y diferenciación, 2) mantenimiento de la homeostasis y 3) reproducción.

Crecimiento

En el complejo fenómeno del crecimiento intervienen muchas hormonas y factores nutritivos (cap. 318). La talla corta puede deberse a deficiencia de GH, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, pubertad precoz, malnutrición u otras enfermedades crónicas o a anomalías genéticas que afectan a las placas de crecimiento epifisarias (p. ej., mutaciones *FGFR3* o *SHOX*). Muchos factores (GH, IGF-I, hormona tiroidea) estimulan el crecimiento, mientras que otros (esteroides sexuales) provocan el cierre de las epífisis. Para poder diagnosticar y tratar los trastornos del crecimiento es importante conocer estas interacciones hormonales. Por ejemplo, retrasar la exposición a concentraciones elevadas de esteroides sexuales puede potenciar la eficacia del tratamiento con hormona del crecimiento.

Mantenimiento de la homeostasis

Casi la totalidad de las hormonas influyen en la homeostasis, pero las más importantes a este respecto son las siguientes:

1. Hormona tiroidea, que controla alrededor del 25% del metabolismo basal de gran parte de los tejidos
2. Cortisol, que, además de sus efectos directos propios, ejerce una acción permisiva para otras muchas hormonas
3. PTH, que regula los niveles de calcio y fósforo
4. Vasopresina, que regula la osmolalidad sérica a través del control de la eliminación renal de agua libre
5. Mineralocorticoides, que controlan el volumen vascular y las concentraciones de los electrólitos séricos (Na^+, K^+)
6. Insulina, que mantiene la euglucemia en ayunas y posprandial

La defensa frente a la hipoglucemia es un ejemplo impresionante de la acción integrada de las

hormonas (cap. 324). En respuesta al ayuno y a la caída de la glucemia, la secreción de insulina se inhibe, lo que hace que disminuya la captación de glucosa y aumenten la glucogenólisis, la lipólisis, la proteólisis y la gluconeogénesis para movilizar los depósitos de energía. Cuando se desarrolla una hipoglucemia (generalmente debida a la administración de insulina o de sulfonilureas), se pone en marcha una respuesta orquestada de contrarregulación en la que el glucagon y la adrenalina estimulan rápidamente la glucogenólisis y la gluconeogénesis, mientras que la GH y el cortisol actúan a lo largo de varias horas para elevar los niveles de la glucosa y oponerse a la acción de la insulina.

Aunque el control de la eliminación de agua libre depende fundamentalmente de la vasopresina, también el cortisol y la hormona tiroidea son importantes a este respecto, ya que facilitan las respuestas de los túbulos renales a los efectos de aquélla (cap. 319). La PTH y la vitamina D actúan de manera interdependiente para controlar el metabolismo del calcio (cap. 331). La PTH estimula la síntesis renal de 1,25 dihidroxivitamina D, que facilita la absorción del calcio en el aparato digestivo y favorece la acción de la PTH sobre el hueso. La elevación de las concentraciones de calcio, actuando junto con la vitamina D, inhibe la secreción de PTH y mantiene así el balance del calcio.

Dependiendo de la gravedad de un estrés determinado y de si es agudo o crónico, se activan múltiples vías endocrinas y de citocinas para poner en marcha una respuesta fisiológica adecuada (cap. 318). En el estrés agudo grave como sucede, por ejemplo, en caso de traumatismo o choque, el sistema nervioso simpático se activa y hay liberación de catecolaminas, todo lo cual incrementa el gasto cardíaco y prepara al aparato locomotor. Las catecolaminas elevan también la presión arterial media y favorecen la producción de glucosa. En el hipotálamo convergen varias vías inducidas por el estrés, estimulando la secreción de diversas hormonas entre las que se encuentran la vasopresina y la hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH). Dichas hormonas, junto con determinadas citocinas (factor de necrosis tumoral alfa, IL-2, IL-6), aumentan la producción de ACTH y GH. A su vez, la ACTH estimula a la glándula suprarrenal para inducir la producción de cortisol, que contribuye a mantener la presión arterial y reduce la respuesta inflamatoria. El incremento de la concentración de vasopresina actúa conservando el agua libre.

Reproducción

Las fases de la reproducción son: 1) determinación sexual en el desarrollo fetal (cap. 328), 2) maduración sexual durante la pubertad (caps. 325 y 326), 3) concepción, embarazo, lactancia y crianza de los hijos (cap. 326) y 4) cese de la capacidad reproductora en la menopausia (cap. 327). Cada una de estas fases implica la interrelación orquestada de múltiples hormonas, fenómeno bien ilustrado por los cambios hormonales dinámicos que tienen lugar a lo largo del ciclo menstrual de 28 días. Al comienzo de la fase folicular, la secreción pulsátil de LH y FSH estimula la maduración progresiva del folículo ovárico. Esto se traduce en un aumento gradual de los niveles de estrógenos y progesterona, que incrementan la sensibilidad de la hipófisis a la GnRN; esta mayor sensibilidad, combinada con una aceleración de la secreción de GnRN, desencadena la oleada de LH y la rotura

del folículo maduro. La inhibina, una proteína producida por las células de la granulosa, facilita el crecimiento folicular y establece un mecanismo de retroalimentación con la hipófisis para inhibir de forma selectiva a la FSH, sin afectar a la LH. Los factores de crecimiento como el EGF y el IGF-I regulan la respuesta del folículo a las gonadotropinas. El factor de crecimiento vascular y las prostaglandinas intervienen en la vascularización y en la rotura del folículo.

Durante el embarazo, el aumento de la producción de prolactina, junto con los esteroides producidos por la placenta (estrógenos y progesterona), preparan a la mama para la lactancia. Los estrógenos inducen la formación de receptores de progesterona para incrementar la capacidad de respuesta a esta hormona. Además de estas y otras hormonas que intervienen en la producción láctea, el sistema nervioso y la oxitocina participan también en la respuesta a la succión y a la liberación de la leche.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

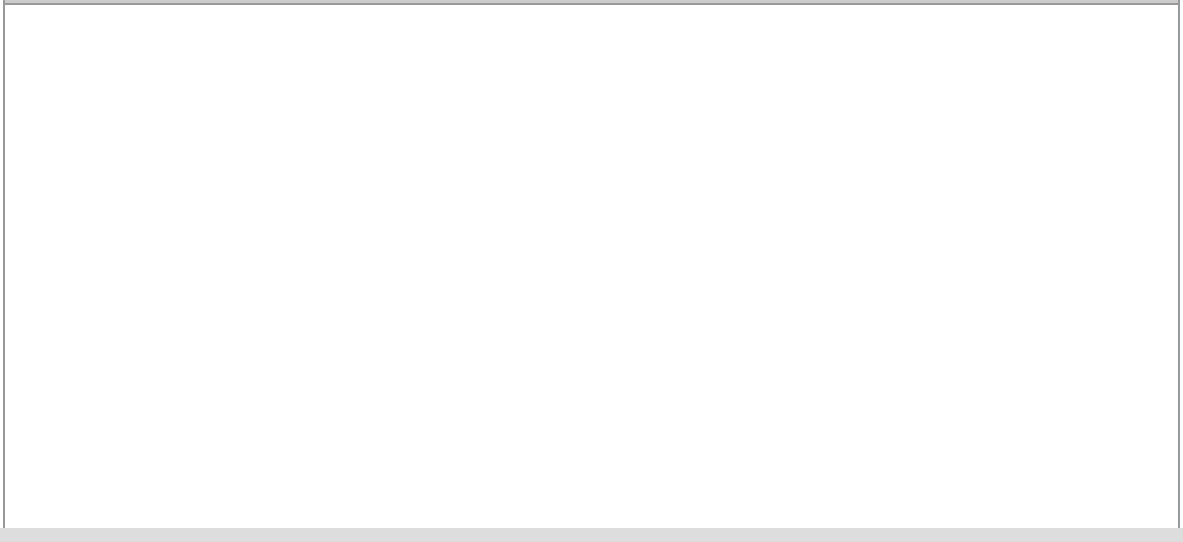
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

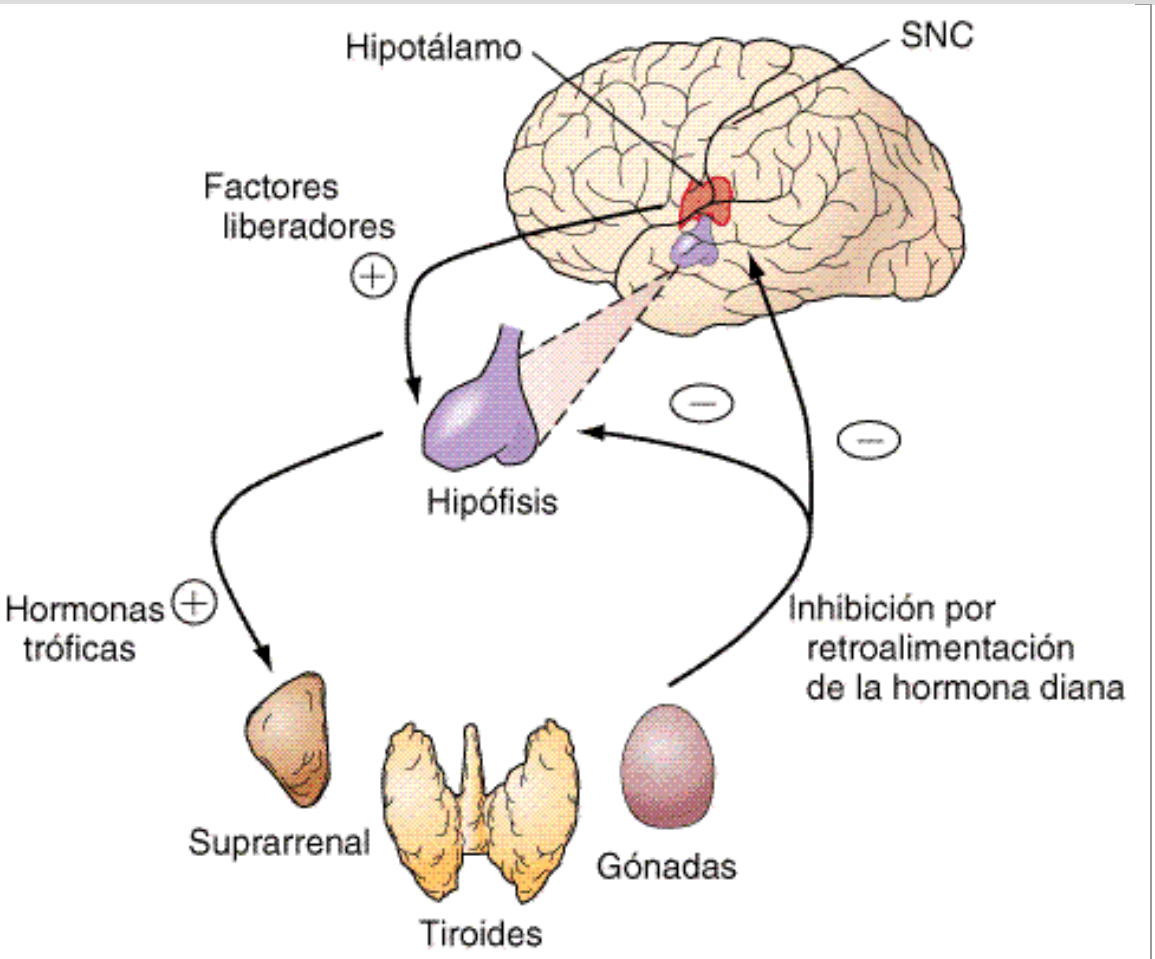
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Sistemas de regulación hormonal por retroalimentación

El *control por retroalimentación*, tanto positiva como negativa, es una característica fundamental de los sistemas endocrinos. Cada uno de los principales ejes hipotalámicos-hipofisarios-hormonales depende de una retroalimentación negativa, proceso que mantiene los niveles hormonales dentro de límites relativamente estrechos (cap. 318). Los mecanismos de retroalimentación negativa hipotálamo-hipofisarios son: 1) las hormonas tiroideas sobre el eje TRH-TSH, 2) el cortisol sobre el eje CRH-ACTH, 3) los esteroides gonadales sobre el eje GnRH-LH/FSH y 4) el IGF-I sobre el eje de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (*growth hormone-releasing hormone*, GHRH)-GH (fig. 317-3). Estas asas de regulación tienen componentes tanto positivos (p. ej., TRH, TSH) como negativos (p. ej., T_4, T_3), lo que permite un estrecho control de los niveles hormonales. Por ejemplo, una pequeña reducción de la concentración de hormona tiroidea desencadena un aumento rápido de la secreción de TRH y de TSH, con la consiguiente estimulación de la glándula tiroides e incremento de la producción de hormona tiroidea. Cuando ésta alcanza un nivel normal, actúa de nuevo inhibiendo la secreción de TRH y de TSH para alcanzar así un nuevo estado de equilibrio. La regulación por retroalimentación también actúa sobre sistemas endocrinos en los que no interviene la hipófisis, como sucede con la retroalimentación ejercida por el calcio sobre la PTH, la inhibición de la secreción de insulina por la glucosa o la acción de la leptina sobre el hipotálamo. El conocimiento de la regulación por retro-alimentación proporciona información importante sobre los modelos de las pruebas endocrinas (véase más adelante en este capítulo).

FIGURA 317-3.





Regulación por retroalimentación de los ejes endocrinos. SNC, sistema nervioso central.

También hay un control de retroalimentación positiva, pero éste no se ha dilucidado del todo. El ejemplo principal es la estimulación mediada por estrógenos de la fase rápida de secreción de LH de la mitad del ciclo. Los niveles bajos sostenidos de estrógenos ejercen un efecto inhibidor, pero el aumento gradual de su concentración estimula la secreción de LH. Este efecto, que es ilustrativo de un ritmo endocrino (véase más adelante en este capítulo), abarca activación del generador de pulsos de la GnRH hipotalámica. Además, los gonadotropos cebados por estrógenos son extraordinariamente sensibles a la GnRH, lo que tiene como consecuencia una amplificación de 10 a 20 veces de la liberación de hormona luteinizante.

Control paracrino y autocrino

Los ya mencionados ejemplos de control por retroalimentación afectan a las vías endocrinas clásicas, en las que una glándula libera hormonas que actúan sobre otras glándulas diana localizadas a distancia. Sin embargo, cada vez se reconocen más sistemas de regulación local en los que, a menudo, intervienen factores de crecimiento. La *regulación paracrina* se refiere a los factores liberados por una célula para que actúen sobre células vecinas del mismo tejido. Por ejemplo, la secreción de somatostatina por las células delta de los islotes pancreáticos inhibe la secreción de insulina en las células beta próximas. La *regulación autocrina* consiste en la acción de un factor sobre la misma célula que lo produce. El IGF-I actúa sobre muchas de las células que lo fabrican, entre las que pueden citarse los condrocitos, el epitelio mamario y las células gonadales. A diferencia de las acciones endocrinas, el control paracrino y autocrino resulta difícil de documentar,

pues no es fácil medir las concentraciones locales de los factores de crecimiento.

Las relaciones anatómicas de los sistemas glandulares también tienen influencia importante sobre la exposición a las hormonas; así, la organización física de las células de los islotes facilita sus comunicaciones intercelulares; la vascularización portal del sistema hipotálamo-hipofisario expone a la hipófisis a concentraciones elevadas de los factores liberadores del hipotálamo; los túbulos seminíferos del testículo están expuestos a las altas concentraciones de testosterona producidas por las células de Leydig interdigitadas; el páncreas recibe información sobre los nutrientes desde el aparato digestivo y el hígado es la diana proximal de la acción de la insulina gracias al drenaje portal del páncreas.

Ritmos hormonales

Los sistemas de retroalimentación antes descritos se superponen a los ritmos hormonales implicados en la adaptación al entorno. Los cambios estacionales, la sucesión diaria del ciclo luz-oscuridad, el sueño, las comidas y el estrés son ejemplos de los muchos acontecimientos ambientales que influyen en los ritmos hormonales. El *ciclo menstrual* se repite cada 28 días por término medio, reflejando el intervalo necesario para la maduración del folículo y la ovulación (cap. 326). Casi todas las hormonas hipofisarias están imbricadas con el sueño y con el *ciclo circadiano* y siguen patrones reproducibles que se repiten aproximadamente cada 24 h. Por ejemplo, es característico que la producción máxima de ACTH y cortisol por el eje HPA ocurra a primeras horas de la mañana, con un nadir durante la noche. El conocimiento de estos ritmos es fundamental para el estudio y tratamiento de los trastornos endocrinos. Así, los pacientes con síndrome de Cushing muestran un aumento de los niveles del cortisol a medianoche, al contrario de lo que sucede en las personas normales (cap. 321). Sin embargo, los niveles matutinos de cortisol son similares en ambos grupos, pues es el momento en que la secreción alcanza su pico máximo en las personas sanas. El eje HPA es más sensible a la supresión por los glucocorticoides administrados por la noche, que amortiguan la elevación matinal de ACTH. El conocimiento de estos ritmos permite planificar una sustitución de los corticosteroides que imita su producción diurna, administrando dosis mayores por la mañana y menores por la tarde (cap. 321). Los trastornos del ritmo del sueño pueden alterar la regulación hormonal. Por ejemplo, la privación del sueño produce resistencia leve a la insulina e hipertensión, problemas que son reversibles por lo menos en el corto plazo.

Otros ritmos endocrinos se producen en una escala temporal más rápida. Muchas hormonas peptídicas se secretan en pulsos separados cada pocas horas. La secreción de LH y FSH es muy sensible a la frecuencia de las pulsaciones de la GnRH. Para mantener la sensibilidad de la hipófisis deben producirse pulsaciones intermitentes de GnRH y la exposición continua a esta última provoca la desensibilización de las células gonadotropas hipofisarias. Esta característica del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (*hypothalamic-pituitary-gonadotrope*, HPG) es el fundamento del uso a largo plazo de los agonistas de la GnRH en el tratamiento de la pubertad precoz de origen central o para reducir los niveles de testosterona en el tratamiento del cáncer de próstata.

Cuando se relacionan las concentraciones séricas de las hormonas con los valores normales, es

importante conocer la naturaleza pulsátil de las secreciones y los patrones rítmicos de la producción hormonal. En algunos casos, se dispone de marcadores integrados que evitan las fluctuaciones; así sucede con las determinaciones de cortisol en muestras de orina de 24 h, el IGF-I como marcador biológico de la acción GH y la HbA1c como índice del control de la glucemia a largo plazo (semanas o meses).

A menudo, los datos endocrinológicos sólo pueden interpretarse en el contexto de los demás resultados hormonales. Por ejemplo, los niveles de la hormona paratiroidea (PTH) han de valorarse en combinación con las concentraciones séricas de calcio. Un calcio sérico elevado junto a un ascenso de la PTH indica hiperparatiroidismo, mientras que esa misma concentración de calcio acompañada de supresión de la PTH suele deberse a la hipercalcemia de las enfermedades malignas o a otras causas de hipercalcemia. También, como reflejo de la reducción de la inhibición por retroalimentación, la TSH debe estar elevada cuando las concentraciones de T_4 y T_3 son bajas; si no es así, será preciso considerar otras alteraciones del eje hormonal como un hipotiroidismo secundario debido a un defecto hipofisario.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos patológicos de la enfermedad endocrina

Las enfermedades endocrinas pueden dividirse en tres tipos principales: 1) por exceso hormonal, 2) por deficiencia hormonal y 3) por resistencia a las hormonas (cuadro 317-2).

Cuadro 317-2. Causas de disfunción endocrina

Tipo de trastorno endocrino	Ejemplos
Hiperfunción	
Neoplásicos	
Benignos	Adenomas hipofisarios, hiperparatiroidismo, nódulos tiroideos o suprarrenales autónomos, feocromocitoma
Malignos	Cáncer suprarrenal, carcinoma medular de tiroides, tumor carcinoide
Ectópico	ACTH ectópica, secreción de SIADH
Neoplasia endocrina múltiple	MEN1, MEN2
Autoinmunitarios	Enfermedad de Graves
Yatrógenos	Síndrome de Cushing, hipoglucemia
Infecciosos e inflamatorios	Tiroiditis subaguda
Mutaciones que activan al receptor	LH, TSH, Ca^{2+}, receptores de PTH, $G_s\alpha$
Hipofunción	
Autoinmunitarios	Tiroiditis de Hashimoto, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, insuficiencia poliglandular
Yatrógenos	Hipopituitarismo secundario a radiación, hipotiroidismo, quirúrgicos
Infecciosos e inflamatorios	Insuficiencia suprarrenal, sarcoidosis hipotalámica
Mutaciones hormonales	GH, LHβ, FSHβ, vasopresina
Defectos enzimáticos	Deficiencia de 21-hidroxilasa
Alteraciones del desarrollo	Síndrome de Kallmann, síndrome de Turner, factores de transcripción
Nutricionales, deficiencias vitamínicas	Deficiencia de vitamina D, deficiencia de yodo

Hemorragia e infarto	Síndrome de Sheehan, insuficiencia suprarrenal
Resistencia a las hormonas	
Mutaciones de los receptores	
Membrana	GH, vasopresina, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PTH, leptina, Ca^{2+}
Nucleares	AR, TR, VDR, ER, GR, PPARγ
Mutaciones de la vía de señalización	Osteodistrofia hereditaria de Albright
Posreceptor	Diabetes mellitus de tipo 2, resistencia a la leptina

Nota: AR, receptor de andrógenos (*androgen receptor*); ER, receptor de estrógenos (*estrogen receptor*); GR, receptor de glucocorticoides (*glucocorticoid receptor*); PPAR, receptor activador proliferador de peroxisoma (*peroxisome proliferator activated receptor*); SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*); TR, receptor de hormona tiroidea (*thyroid hormone receptor*); VDR, receptor de vitamina D (*vitamin D receptor*). Para las demás abreviaturas, véase el texto.

Causas de exceso hormonal

Los síndromes de exceso hormonal pueden deberse a la proliferación neoplásica de las células endocrinas, a trastornos autoinmunitarios o a la administración excesiva de hormonas. Los tumores endocrinos benignos, entre los que se encuentran los de las glándulas paratiroides y suprarenales, suelen conservar la capacidad para producir hormonas, quizá porque están relativamente bien diferenciados. Muchos tumores endocrinos presentan defectos hasta cierto punto sutiles en sus "puntos de referencia" para la regulación por retroalimentación. Por ejemplo, en la enfermedad de Cushing, la pérdida de la inhibición de la secreción de ACTH mediante la retroalimentación induce una secreción autónoma. Sin embargo, las células tumorales no son completamente resistentes a la retroalimentación, como lo demuestra el hecho de que administrando dosis mayores de dexametasona, se llega a anular la secreción de ACTH (en la prueba con dexametasona en dosis altas) (cap. 321). Los adenomas paratiroideos y los nódulos tiroideos con función autónoma provocan alteraciones similares del punto de referencia.

Las bases moleculares de algunos tumores endocrinos, como los que aparecen en los síndromes MEN (MEN 1, 2A, 2B) proporcionan una información importante sobre la génesis tumoral (cap. 330). El síndrome *MEN-1* se caracteriza, sobre todo, por la tríada de tumores paratiroideos, de los islotes pancreáticos y de la hipófisis. El síndrome MEN-2 predispone al desarrollo de carcinoma medular de la tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. El gen *MEN1*, localizado en el cromosoma 11q13, codifica un posible gen supresor de tumores, la menina. Al igual que sucede con el primer gen modelo descrito en el retinoblastoma, las personas afectadas heredan una copia mutante del gen *MEN1* y, cuando un "segundo golpe" provoca la pérdida de la función del gen *MEN1* normal heredado (por deleción o mutación puntual), la génesis tumoral se activa.

A diferencia de lo que ocurre con la inactivación de un gen supresor del tumor, como sucede en el

síndrome MEN 1 y en gran parte de los demás síndromes de cáncer hereditario, el MEN 2 se debe a mutaciones que activan un solo alelo. En este caso, las mutaciones activan al protooncogén *RET*, que codifica una tirosincinasa receptora, lo cual conduce a la hiperplasia de las células C de la tiroides en la infancia, antes de que tenga lugar el desarrollo del carcinoma medular de la glándula. El descubrimiento del mecanismo patógeno permite la detección genética precoz de las mutaciones *RET* en personas con riesgo de sufrir MEN 2 y, por tanto, la identificación de los que pueden beneficiarse de una tiroidectomía profiláctica y de pruebas bioquímicas destinadas a descartar la existencia de un feocromocitoma o un hiperparatiroidismo.

En varios GPCR se han identificado mutaciones que activan la señalización del receptor hormonal. Por ejemplo, las mutaciones que activan al receptor de LH producen una forma de pubertad masculina precoz debida a la estimulación prematura de la síntesis de testosterona en las células de Leydig (cap. 325), que se transmite de manera dominante. Las mutaciones activadoras de estos GPCR se encuentran sobre todo en los dominios transmembranarios e inducen la unión del receptor a $G_S\alpha$, incluso en ausencia de la hormona. Ello causa la activación de la ciclasa de adenilato, con aumento del nivel de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico, en una forma que simula a la acción de la hormona. Las mutaciones de activación de $G_S\alpha$ provocan un fenómeno similar. Si se producen en etapas tempranas del desarrollo, darán lugar a un síndrome de McCune-Albright y si sólo afectan a las células somatotropas causarán tumores secretores de GH y acromegalia (cap. 318).

En la enfermedad autoinmunitaria de Graves, las interacciones de los anticuerpos con el receptor TSH simulan la acción de la propia TSH, lo que se traduce en una producción hormonal excesiva (cap. 320). De forma análoga a las mutaciones de activación del receptor de TSH, estos anticuerpos estimulantes inducen cambios de conformación que liberan al receptor de su estado limitado, permitiendo su unión a las proteínas G.

Causas de deficiencia hormonal

La mayor parte de los ejemplos de deficiencia hormonal pueden atribuirse a la destrucción de las glándulas debida a autoinmunidad, cirugía, infección, inflamación, infarto, hemorragia o infiltración tumoral (cuadro 317-2). Las lesiones autoinmunitarias de la glándula tiroides (tiroiditis de Hashimoto) y de las células beta de los islotes pancreáticos (diabetes mellitus tipo 1) son causas frecuentes de trastornos endocrinos. Las mutaciones de varias hormonas, receptores hormonales, factores de transcripción, enzimas y canales también pueden provocar deficiencias hormonales.

Resistencia a las hormonas

Gran parte de los síndromes de resistencia grave a las hormonas se deben a defectos hereditarios de los receptores de membrana, de los receptores nucleares o de las vías por las que se trasladan las señales de los receptores. Estos trastornos se caracterizan porque la acción de la hormona es deficitaria pese a la elevación de sus niveles. Por ejemplo, en la resistencia completa a los andrógenos, las mutaciones del receptor de andrógenos hacen que varones genéticos (XY) tengan

un aspecto fenotípico femenino, aun cuando sus niveles de LH y de testosterona están elevados (cap. 328). Además de estos trastornos genéticos relativamente raros, las formas adquiridas más frecuentes de resistencia funcional a las hormonas son la resistencia a la insulina en la diabetes mellitus de tipo 2, la resistencia a la leptina en la obesidad y la resistencia a la GH en los estados catabólicos. La patogenia de la resistencia funcional implica una regulación a la baja del receptor y una desensibilización de las vías de señalización posteriores al receptor; las formas funcionales de resistencia suelen ser reversibles.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

Como la endocrinología abarca numerosos sistemas fisiológicos, no existe una historia clínica o una exploración física endocrina de valor universal. Además, como gran parte de las glándulas son inaccesibles, la exploración suele centrarse en las manifestaciones del exceso o de la deficiencia, así como en la exploración directa de las glándulas palpables, como la tiroides o las gónadas. Por todo ello, es importante valorar a los pacientes teniendo en cuenta sus síntomas iniciales, la revisión de los aparatos, los antecedentes familiares y sociales y la exposición a fármacos que puedan afectar al sistema endocrino. Para detectar síntomas y signos sutiles indicativos de una enfermedad endocrina subyacente hay que desarrollar astutas habilidades clínicas. Por ejemplo, un paciente con síndrome de Cushing puede mostrar las características específicas del cuadro, como redistribución central de la grasa, estrías y debilidad muscular proximal, junto a otras que suelen encontrarse en la población general como obesidad, plétora, hipertensión o intolerancia a la glucosa. De igual forma, el comienzo insidioso del hipotiroidismo, con lentitud mental, fatiga, piel seca y otras manifestaciones, puede resultar difícil de distinguir de hallazgos similares inespecíficos comunes en la población general. Para decidir que es necesario profundizar en el estudio de estos trastornos, es necesario recurrir al juicio clínico basado en el conocimiento de la fisiopatología y en la experiencia. Los estudios analíticos desempeñan un papel esencial, haciendo posible la valoración cuantitativa de los niveles y de la dinámica de las hormonas. En el diagnóstico de los trastornos endocrinos también se utilizan los estudios de imagen como la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), la gammagrafía tiroidea y la ecografía. Sin embargo, estas pruebas sólo se emplean una vez que se ha establecido la anomalía hormonal por medios bioquímicos.

Determinaciones hormonales y estudio endocrinológico

Los radioinmunoanálisis son las pruebas diagnósticas más importantes en endocrinología ya que permiten la determinación sensible, específica y cuantitativa del estado de equilibrio y de los cambios dinámicos de las concentraciones hormonales. En ellos se utilizan anticuerpos para detectar hormonas específicas. Cuando se trata de medir muchos péptidos hormonales, los estudios se encuentran configurados en la actualidad como análisis inmunorradiométricos (*immunoradiometric assays*, IRMA), que emplean dos anticuerpos distintos para multiplicar la afinidad y especificidad de la unión. Son muchas las variaciones de estos análisis, aunque el

formato común se basa en el uso de un anticuerpo para capturar al antígeno (hormona) sobre una superficie inmovilizada y de un segundo anticuerpo, marcado con fluoresceína o un compuesto radiactivo, para detectar al antígeno capturado. La sensibilidad de estos análisis es suficiente para detectar concentraciones hormonales plasmáticas de magnitud picomolar o nanomolar; permiten también distinguir con facilidad entre proteínas estructuralmente relacionadas, como la PTH y la PTHrP. Para medir hormonas específicas se utilizan diversas técnicas como la espectrometría de masas, varias formas de cromatografía y métodos enzimáticos; en la actualidad apenas se utilizan los bioanálisis.

Casi todas las determinaciones hormonales se hacen en muestras de suero o plasma. Sin embargo, las determinaciones urinarias siguen siendo útiles para estudiar algunas entidades. Las muestras de orina de 24 h proporcionan una valoración integrada de la producción de una hormona o un metabolito, muchos de los cuales varían a lo largo del día. Es importante asegurarse de que se ha recogido toda la orina de 24 h; la medición simultánea de la creatinina proporciona un control interno de que la recogida ha sido adecuada y puede utilizarse para normalizar algunas determinaciones hormonales. Una medición de cortisol libre en orina de 24 h refleja en gran medida la cantidad de cortisol no unido, proporcionando un índice razonable de la hormona biológicamente disponible. Otras determinaciones urinarias utilizadas con frecuencia son las de 17-hidroxicorticoesteroides, 17-cetoesteroides, ácido vainillilmandélico (*vanillylmandelic acid*, VMA), metanefrina, catecolaminas, ácido 5-hidroxiindolacético (5-AHIA) y calcio.

El valor de las determinaciones hormonales cuantitativas reside en una correcta interpretación relacionada con el cuadro clínico. Los límites normales de la mayoría de las hormonas son relativamente amplios y a menudo varían en un factor de dos a 10. En muchas de ellas, los límites normales dependen del género y la edad. Por tanto, para una interpretación correcta de los resultados de los análisis es indispensable utilizar los datos normativos correctos. También han de tenerse en cuenta la naturaleza pulsátil de algunas hormonas y los factores que pueden influir en su secreción, como el sueño, las comidas y los medicamentos. Los valores del cortisol aumentan hasta cinco veces entre la medianoche y el amanecer; los niveles de las hormonas sexuales varían considerablemente durante el ciclo menstrual femenino.

Mucha es la información de numerosos sistemas endocrinos que puede obtenerse a partir de las determinaciones hormonales basales, sobre todo cuando se valoran al mismo tiempo los distintos componentes de un eje endocrino determinado. Por ejemplo, una concentración baja de testosterona acompañada de elevación de LH indica que el problema primario es gonadal, mientras que en los trastornos hipotalámico-hipofisarios es más probable que tanto la LH como la testosterona estén bajas. Como la TSH es un indicador sensible de la función tiroidea, se recomienda determinarla como prueba de primera línea en los trastornos de la tiroides. La elevación del nivel de la TSH se debe casi siempre a un hipotiroidismo primario, mientras que el descenso de la hormona suele relacionarse con tirotoxicosis. Estas predicciones pueden confirmarse determinando el nivel de tiroxina libre. La elevación de los niveles de calcio y PTH indica hiperparatiroidismo, mientras que en la hipercalcemia secundaria a las enfermedades malignas o

granulomatosas se produce una supresión de la PTH. En los adenomas suprarrenales hiperfuncionantes se constata una disminución de la ACTH en el contexto de hipercortisolemia o de aumento del cortisol libre en la orina.

No obstante, no es raro que los niveles hormonales basales encontrados en los cuadros patológicos endocrinos se mantengan dentro de los límites normales. En estos casos, el estudio dinámico ayuda a establecer la separación entre los dos grupos. Existen múltiples pruebas endocrinas dinámicas, pero el fundamento de todas ellas radica en la regulación por retroalimentación y debe recordarse que casi todas las respuestas dependen de las vías que gobiernan los ejes endocrinos. Cuando se sospecha una hiperfunción endocrina se utilizan las *pruebas de supresión*, un ejemplo de las cuales es la de la supresión con dexametasona para valorar el síndrome de Cushing (caps. 318 y 321). Por el contrario, para valorar la hipofunción endocrina se recurre a las *pruebas de estimulación*. Por ejemplo, la prueba de estimulación con ACTH se usa para estudiar la respuesta de la glándula suprarrenal de los pacientes en los que se sospecha una hipofunción de dicha glándula. En otras pruebas de estimulación se utilizan factores de liberación hipotalámicos como la TRH, la GnRH, la CRH o la GHRH para valorar la reserva hormonal de la hipófisis (cap. 318). La hipoglucemia provocada por la insulina despierta las respuestas de ACTH y GH hipofisarias. En la actualidad casi no se utilizan las pruebas de estimulación basadas en la reducción o inhibición de hormonas endógenas. Entre ellas pueden citarse la inhibición con metirapona de la síntesis de cortisol y la inhibición con clomifeno de la retroalimentación de los estrógenos.

Detección sistemática y valoración de los trastornos endocrinológicos frecuentes

Debido a la prevalencia de muchos trastornos endocrinológicos entre la población adulta (cuadro 317-3), gran parte de ellos son diagnosticados y tratados por médicos internistas, de familia u otros profesionales de atención primaria. La elevada prevalencia y la repercusión clínica de determinadas enfermedades endocrinas justifica la búsqueda de sus características en las exploraciones físicas habituales; en determinadas poblaciones de alto riesgo está indicada la detección sistemática por medio de análisis de laboratorio.

Cuadro 317-3. Ejemplos de trastornos endocrinos y metabólicos que predominan en el adulto

Trastorno	Prevalencia aprox. en adultos[a]	Recomendaciones para estudios y pruebas[b]	Guías de referencia específicas	Capítulo
Obesidad	23%, BMI >30	Calcular el BMI	NHLBI Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity	64
	50%, BMI >25	Medir la circunferencia de la cintura pélvica		
		Excluir las causas secundarias		
		Considerar las complicaciones comórbidas		
Diabetes mellitus del tipo 2	>6%	Efectuar pruebas cada 3 años o antes en los grupos de alto riesgo:	Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus	323
		Glucosa plasmática en ayunas >126 mg/100 ml		
		Glucosa plasmática al azar >200 mg/100 ml		
		HbA1c elevada		
		Considerar complicaciones comórbidas		
Hiperlipidemia	15-20%	Investigar el colesterol por lo menos cada 5 años; con más frecuencia en los grupos de alto riesgo	Expert Panel of the National Cholesterol Education Program (NCEP)	335
		Análisis de las lipoproteínas (LDL, HDL) en caso de colesterol elevado, CAD y diabetes		
		Considerar las causas secundarias		
Hipotiroidismo	5-10%, mujeres	TSH; confirmar con T_4	American Thyroid Association	320

	0.5-2%, varones	Investigar a las mujeres después de los 35 años y cada 5 años a continuación		
Enfermedad de Graves	1-3%, mujeres	TSH, T_4 libre		320
	0.1%, varones			
Nódulos y neoplasias tiroideos	5%	Exploración física de la glándula tiroides	American Thyroid Association	320
		Biopsia por aspiración con aguja fina		
Osteoporosis	5%, mujeres	Mediciones de la densidad mineral ósea en mujeres >65 años o en mujeres posmenopáusicas o varones en riesgo	OMS (Organización Mundial de la Salud)	333
	1%, varones	Excluir causas secundarias	National Osteoporosis Foundation	
Hiperparatiroidismo	0.1-0.5%, mujeres > varones	Calcio sérico	NIH Consensus Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism	332
		PTH si el calcio está elevado		
		Valorar los trastornos comórbidos		
Infertilidad	10%, parejas	Investigar a ambos miembros de la pareja		45
		Análisis del semen en el varón		
		Valorar los ciclos ovulatorios en la mujer		
		Pruebas específicas si están indicadas		
Síndrome de ovario poliquístico	4-7%, mujeres	Testosterona libre, DHEAS		326
		Considerar los trastornos comórbidos		
Hirsutismo	Variable	Testosterona libre, DHEAS		44
		Excluir causas secundarias		

		Pruebas específicas si están indicadas		
Menopausia	Edad mediana, 51	FSH		327
Hiperprolactinemia	Frecuente en mujeres con amenorrea o galactorrea	Concentración de PRL		318
		MRI si no hay relación con medicaciones		
Disfunción eréctil	10-15%	PRL, testosterona		43
		Considerar causas secundarias (p. ej., diabetes)		
Ginecomastia	Frecuente en varones mayores	A menudo no están indicadas pruebas		325
		Considerar posibilidad de síndrome de Klinefelter		
		Considerar medicamentos, hipogonadismo y enfermedad hepática		
Síndrome de Klinefelter	0.2%, varones	Cariotipo		328
		Testosterona		
Síndrome de Turner	0.03%, mujeres	Cariotipo		328
		Considerar trastornos comórbidos		

[a] La prevalencia de la mayor parte de los padecimientos varía en los grupos étnicos y etarios.

[b] Ver el capítulo correspondiente para más información sobre diagnóstico y tratamiento. Los análisis de laboratorio están indicados en pacientes con signos o síntomas y en los que pertenecen a grupos de alto riesgo.

Nota: BMI, índice de masa corporal (*body mass index*); CAD, coronariopatía (*coronary artery disease*); DHEAS, dehidroepiandosterona; HDL, lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*); LDL, lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*). Para las demás abreviaturas, véase el texto.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Leo CP et al: Hormonal genomics. Endocr Rev 23:369, 2002 [PMID: 12050125]

McDonnell DP et al: Definition of the molecular and cellular mechanisms underlying the tissue-selective agonist/antagonist activities of selective estrogen receptor modulators. Recent Prog Horm Res 57:295, 2002 [PMID: 12017549]

McKenna NJ, O'Malley BW: Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. Cell 108:465, 2002 [PMID: 11909518]

Nakae J et al: Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. Endocr Rev 22:818, 2001 [PMID: 11739335]

Weinstein LS et al: Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. Endocr Rev 22:675, 2001 [PMID: 11588148]

DeGroot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001

Nathan DM: Clinical Review 146: The impact of clinical trials on the treatment of diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 87:1929, 2002 [PMID: 11994319]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de la adenohipófisis y del hipotálamo: introducción

Muchas veces se llama a la adenohipófisis "glándula rectora", pues es, junto con el hipotálamo, la que organiza la compleja función reguladora de otras muchas glándulas endocrinas. La adenohipófisis produce seis hormonas importantes: 1) prolactina (PRL), 2) hormona del crecimiento (*growth hormone,* GH), 3) corticotropina (*adrenocorticotropin hormone,* ACTH), 4) hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH), 5) hormona estimulante del folículo (*follicle-stimulating hormone*, FSH) y 6) hormona estimulante del tiroides (*thyroid stimulating hormone*, TSH) (cuadro 318-1). La secreción de las hormonas hipofisarias es pulsátil y refleja la estimulación ejercida por un conjunto de factores liberadores hipotalámicos específicos. Cada una de estas hormonas hipofisarias provoca respuestas específicas en otros tejidos glandulares periféricos. A su vez, las hormonas producidas por estas glándulas periféricas ejercen un control por retroalimentación al nivel del hipotálamo y de la hipófisis, con el que regulan la función de esta última (fig. 318-1). Los tumores hipofisarios se manifiestan con síndromes característicos de exceso de hormonas. La deficiencia hormonal puede ser hereditaria o adquirida. Afortunadamente, existen tratamientos eficaces para los distintos síndromes de exceso o deficiencia de las hormonas hipofisarias. Sin embargo, el diagnóstico suele ser difícil, lo que subraya la importancia de reconocer las manifestaciones clínicas sutiles y llevar a cabo los estudios de laboratorio adecuados. → ***La exposición de los trastornos de la hipófisis posterior o neurohipófisis se hará en el capítulo 319.***

FIGURA 318-1.



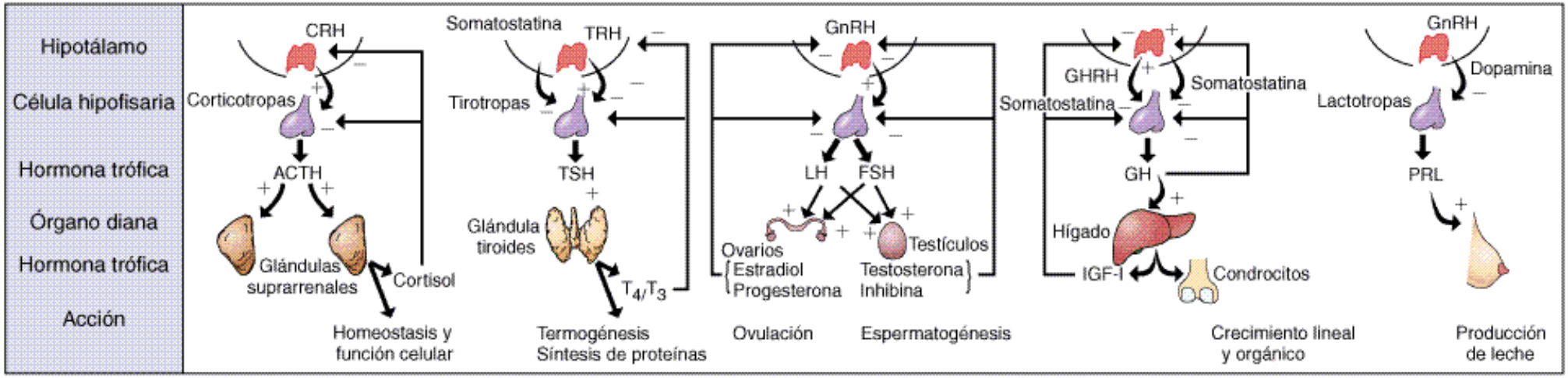


Diagrama de los ejes hipofisarios. Las hormonas hipotalámicas regulan las hormonas tróficas de la hipófisis anterior que, a su vez, inducen la secreción de las glándulas diana. A su vez, las hormonas periféricas regulan mediante un mecanismo de retroalimentación a las hormonas hipotalámicas e hipofisarias. Para las abreviaturas, véase el texto.

Cuadro 318-1. Expresión y regulación de las hormonas de la adenohipófisis

Célula	Corticotropa	Somatotropa	Lactotropa	Tirotropa	Gonadotropa
Factor de transcripción específico del tejido	PTX-1, CUTE	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1, TEF	SF-1, DAX-1
Aparición en el feto	6 semanas	8 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Hormona	POMC	GH	PRL	TSH	FSH, LH
Locus cromosómico	2p	17q	6	α –6q; β-1p	β-11p; β-19q
Proteína	Polipéptido	Polipéptido	Polipéptido	Glucoproteína alfa, subunidades beta	Glucoproteína alfa, subunidades beta
Aminoácidos	266 (ACTH 1-39)	191	199	211	210 204
Estimuladores	CRH, AVP, citocinas gp-130	GHRH, GHRP	Estrógenos, TRH, VIP	TRH	GnRH, activinas, estrógenos
Inhibidores	Glucocorticoides	Somatostatina, IGF-I	Dopamina	T_3, T_4, dopamina, somatostatina, glucocorticoides	Esteroides sexuales, inhibina
Glándula efectora	Suprarrenal	Hígado, otros tejidos	Mama, otros tejidos	Tiroides	Ovarios, testículos

Efecto trófico	Producción de esteroides	Producción de IGF-I, inducción del crecimiento, antagonismo de la insulina	Producción de leche	Síntesis y secreción de T_4	Producción de esteroides sexuales, crecimiento del folículo, maduración de las células germinales
Límites normales	ACTH, 4-22 pg/L	<0.5 μg/L[a]	M <15; F <20 μg/L	0.1-5 mU/L	M, 5-20 UI/L, F (basal), 5-20 UI/L

[a] Secreción hormonal integrada durante 24 horas.

Nota: M, hombre (*male*); F, mujer (*female*); Para las demás abreviaturas, véase el texto.

Fuente: Adaptado de I Shimon, S Melmed, en P Conn, S Melmed (eds): *Endocrinology: Basic and Clinical Principles.* Totowa, NJ, Humana, 1996.

Anatomía y desarrollo

Anatomía

La glándula hipófisis pesa unos 600 mg y se encuentra en la silla turca, en situación ventral al diafragma; consta de dos lóbulos anatómica y funcionalmente distintos, anterior y posterior. En continuidad con la silla existen diversas estructuras vasculares y nerviosas como los senos cavernosos, los pares craneales y el quiasma óptico. Por tanto, los procesos intrasillares expansivos pueden provocar, junto a su impacto endocrinológico específico, un importante efecto de masa.

Las células nerviosas del hipotálamo sintetizan hormonas específicas que estimulan o inhiben la secreción de las hormonas hipofisarias y que se secretan directamente a los vasos portales del tallo hipofisario. La irrigación de la hipófisis procede de las arterias hipofisarias superior e inferior (fig. 318-2). El plexo portal hipotalámico-hipofisario es la fuente principal de aporte sanguíneo a la hipófisis anterior, lo que permite una transmisión segura de las pulsaciones de péptidos hipotalámicos sin que éstos sufran una dilución significativa; así pues, las células hipofisarias se ven expuestas a picos nítidos de factores de liberación y, a su vez, liberan sus hormonas en forma de pulsaciones separadas (fig. 318-3).

FIGURA 318-2.



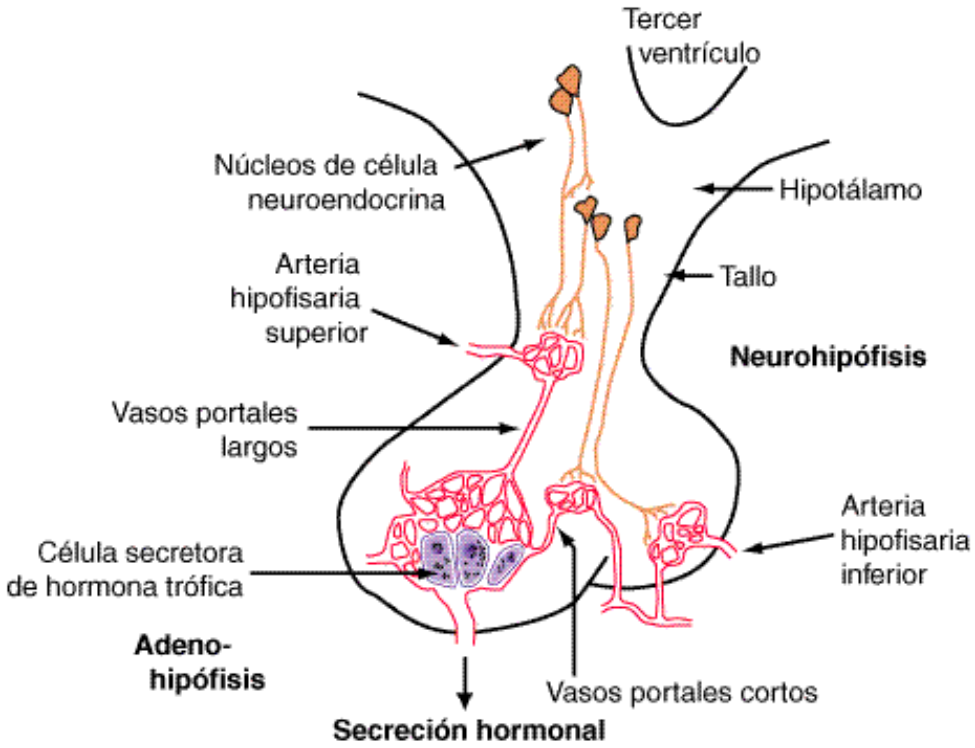
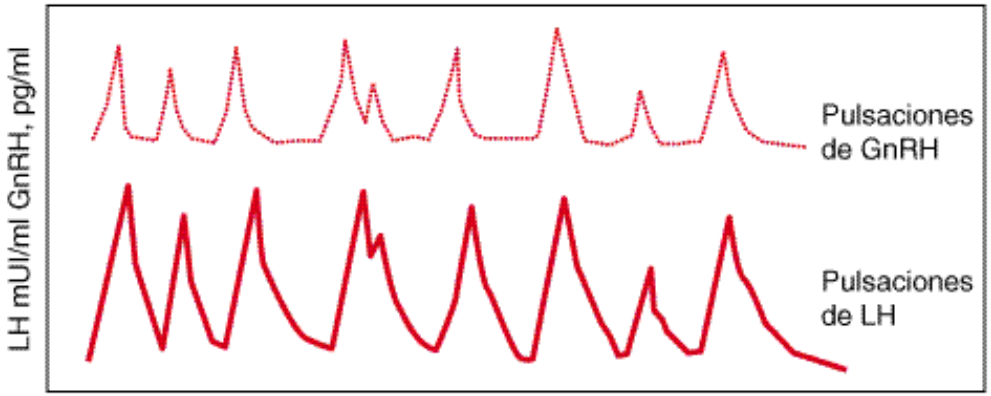


Diagrama de la vascularización hipotalámico-hipofisaria: los núcleos hipotalámicos producen hormonas que atraviesan el sistema portal y llegan a las células de la adenohipófisis para regular la secreción de las hormonas hipofisarias. Las hormonas de la neurohipófisis proceden de extensiones nerviosas directas.

FIGURA 318-3.



La secreción pulsátil de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropina (GnRH) induce las pulsaciones de secreción de hormona luteinizante (LH).

La neurohipófisis está irrigada por las arterias hipofisarias inferiores. A diferencia del lóbulo anterior, el posterior recibe inervación directa de neuronas hipotalámicas (haces nerviosos supraopticohipofisario y tuberohipofisario) a través del tallo hipofisario (cap. 319). De esta forma, la producción de vasopresina (hormona antidiurética [*antiduretic hormone*, ADH]) y oxitocina en la neurohipófisis es especialmente sensible a las lesiones que afectan al tallo hipofisario o al hipotálamo.

Desarrollo hipofisario

Se conocen con bastante detalle la diferenciación embrionaria y la maduración de las células de la hipófisis anterior. El desarrollo hipofisario a partir de la bolsa de Rathke implica una compleja interrelación de factores de transcripción específicos de estirpe que se expresan en células precursoras pluripotenciales y gradientes de factores de crecimiento producidos en el ámbito local (cuadro 318-1). El factor de transcripción Pit-1 causa la expresión celular específica de GH, PRL y TSH en las células somatotropas, lactotropas y tirotropas. La expresión de elevados niveles de receptores de estrógenos en las células que contienen Pit-1 favorece la expresión de PRL, mientras que el factor embrionario tirotropo (*thyrotrope embrionic factor*, TEF) induce la expresión de TSH. El Pit-1 se une a elementos reguladores de los genes GH, PRL y TSH y a los lugares de reconocimiento situados en su propio promotor, lo que constituye un mecanismo para la perpetuación de una estabilidad fenotípica hipofisaria selectiva. El factor de transcripción Prop-1 induce el desarrollo hipofisario de estirpes específicas Pit-1 y de células gonadotropas. El desarrollo de estas últimas está definido, además, por la expresión celular específica de receptores nucleares, factor esteroidogénico (*steroidogenic factor*, SF-1) y DAX-1. El desarrollo de células corticotropas, que expresan el gen de la proopiomelanocortina (POMC), precisa del elemento de transcripción retrógrado de corticotropina (*corticotropin upstream transcription element*, CUTE) y del factor de transcripción PTX-1. Las alteraciones del desarrollo hipofisario debidas a mutaciones de Pit-1, Prop-1, SF-1 y DAX-1 provocan diversas deficiencias hormonales hipofisarias, selectivas o combinadas, poco frecuentes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Insuficiencia hipotalámica y de la adenohipófisis

El hipopituitarismo se debe a la falta de producción de una o varias hormonas tróficas de la adenohipófisis. La disminución de la función hipofisaria puede deberse a trastornos hereditarios, pero lo más frecuente es que sea consecuencia de un efecto de masa provocada por algún tumor, de inflamaciones o de lesiones vasculares. Estos procesos también pueden alterar la síntesis o la secreción de hormonas hipotalámicas, con la consiguiente insuficiencia hipofisaria (cuadro 318-2).

Cuadro 318-2. Causas del hipopituitarismo[a]

Relacionada con el desarrollo/anatómica
Defecto del factor de transcripción
Displasia/aplasia hipofisaria
Tumor congénito del SNC, encefalocele
Silla turca vacía primaria
Trastornos hipotalámicos congénitos (displasia septo-óptica, síndromes de Prader-Willi, Laurence-Moon-Bield y de Kallmann)
Traumática
Extirpación quirúrgica
Radioterapia
Traumatismos craneoencefálicos
Neoplásica
Adenoma hipofisario
Tumor parasillar (meningioma, germinoma, ependimoma, glioma)
Quiste de Rathke
Craneofaringioma
Hamartoma hipotalámico, gangliocitoma
Metástasis hipofisarias (carcinomas de mama, pulmón, colon)
Linfomas y leucemias
Meningioma

Infiltrativa/inflamatoria
Hemocromatosis
Hipofisitis linfocítica
Sarcoidosis
Histiocitosis X
Hipofisitis granulomatosa
Vascular
Apoplejía hipofisaria
Relacionada con el embarazo (infarto con diabetes; necrosis puerperal)
Drepanocitosis
Arteritis
Infecciones
Micosis (histoplasmosis)
Parásitos (toxoplasmosis)
Tuberculosis
Pneumocystis carinii

[a] La insuficiencia de hormonas tróficas asociada a compresión o destrucción de la hipófisis suele manifestarse de forma escalonada GH > FSH > LH > TSH > ACTH. Durante la infancia, la primera manifestación suele ser el retraso del crecimiento, mientras que en los adultos lo es el hipogonadismo.

Causas de hipopituitarismo genético y relacionadas con el desarrollo

Displasia hipofisaria

La displasia hipofisaria puede provocar aplasia, hipoplasia o localización ectópica de la hipófisis. Como el desarrollo hipofisario requiere la emigración de las células desde la bolsa de Rathke nasofaríngea a la línea media, los trastornos craneofaciales de la línea media pueden estar relacionados con displasia hipofisaria. La insuficiencia hipofisaria adquirida del recién nacido puede ser secundaria a un traumatismo durante el parto, como hemorragia craneal, asfixia o parto de nalgas.

Displasia septo-óptica

La disgenesia del *septum pellucidum* o del cuerpo calloso puede dar lugar a disfunción hipotalámica con hipopituitarismo. Los niños afectados tienen mutaciones del gen *HESX1*, que interviene en el desarrollo precoz del prosencéfalo ventral. Estos pacientes presentan fisura palatina, sindactilia, deformidades del pabellón auricular, hipertelorismo, atrofia óptica, micropene y anosmia. La alteración funcional de la hipófisis produce diabetes insípida, deficiencia de GH, talla corta y, a veces, deficiencia de hormona estimulante del tiroides.

Mutaciones de factores específicos de tejidos

Varios factores de transcripción específicos de células hipofisarias, como Pit-1 y Prop-1, son esenciales para el desarrollo y la determinación funcional de estirpes celulares específicas de la hipófisis anterior. Las mutaciones Pit-1 autosómicas dominantes o recesivas producen deficiencias combinadas de GH, PRL y TSH. El crecimiento de los individuos afectados es deficiente y sufren diversos grados de hipotiroidismo. En las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), la hipófisis puede aparecer hipoplásica.

La expresión de Prop-1 tiene lugar en los primeros estadios de desarrollo de la hipófisis y parece necesaria para la función de Pit-1. Las mutaciones familiares o esporádicas de *PROP1* dan lugar a deficiencias combinadas de GH, PRL, TSH y gonadotropinas, pero se mantiene la producción de ACTH. Más de 80% de los pacientes sufren retraso del crecimiento y en la edad adulta todos tienen deficiencias de TSH y gonadotropinas. Debido a la deficiencia de gonadotropinas, no desarrollan una pubertad espontánea. En algunos casos hay hipertrofia hipofisaria.

Alteración funcional del desarrollo hipotalámico

Síndrome de Kallmann

Este síndrome se debe a una deficiencia de la síntesis de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) en el hipotálamo y se acompaña de anosmia o hiposmia debida a la agenesia o hipoplasia de los bulbos olfatorios (cap. 325). En este síndrome pueden encontrarse asimismo ceguera al color, atrofia óptica, sordera nerviosa, fisura palatina, malformaciones renales, criptorquidia y anomalías neurológicas como los movimientos en espejo. Los defectos del gen *KAL*, que se encuentra en el cromosoma Xp22.3, evitan la emigración embrionaria de las neuronas GnRH desde la placoda olfatoria hipotalámica al hipotálamo. Además de las mutaciones *KAL* existen otras anomalías genéticas capaces de provocar deficiencia aislada de GnRH, de las cuales se han descrito formas de transmisión autosómicas dominantes y recesivas. La deficiencia de GnRH impide la presentación de la pubertad. Los varones presentan retraso de la pubertad e importantes características hipogonadales, entre ellas micropene, que probablemente sean el resultado de niveles bajos de testosterona durante la lactancia. Las mujeres tienen amenorrea primaria y falta de desarrollo sexual secundario.

El síndrome de Kallmann y otras causas de deficiencia congénita de GnRH se caracterizan por niveles bajos de LH y FSH con concentraciones igualmente bajas de esteroides sexuales (testosterona o estradiol). En casos esporádicos de deficiencia aislada de gonadotropinas, a menudo el diagnóstico se hace por exclusión tras descartar otras causas de alteración funcional hipotalámico-hipofisaria. La administración repetitiva de GnRH restablece la respuesta normal de la hipófisis a las gonadotropinas, lo que indica que el trastorno es hipotalámico.

El tratamiento a largo plazo con gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG) o testosterona restablece el desarrollo puberal y las características sexuales secundarias en los varones; en las mujeres, el tratamiento puede hacerse con estrógenos y progestágenos cíclicos.

Se puede restablecer la fertilidad mediante la administración de gonadotropinas o con pulsos subcutáneos de GnRH liberados por una bomba de infusión portátil.

Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl

Este raro trastorno autosómico recesivo se caracteriza por retraso mental, obesidad y hexadactilia, braquidactilia o sindactilia. Puede haber o no diabetes insípida central. El 75% de los varones y la mitad de las mujeres afectadas cursan con deficiencia de GnRH. La degeneración retiniana comienza en la primera infancia y la mayoría de los pacientes están ya ciegos al llegar a los 30 años.

Síndrome de frölich (distrofia adiposogenital)

Una amplia diversidad de lesiones hipotalámicas se acompañan de hiperfagia, obesidad e hipogonadismo central. En estos pacientes, la disminución de la producción de GnRH se traduce en reducción de la síntesis y liberación de LH y FSH. Estas características clínicas son consecuencia de deficiencias de leptina o de su receptor (cap. 64).

Síndrome de Prader-Willi

Las supresiones cromosómicas 15q se relacionan con hipogonadismo hipogonadotrópico, hiperfagia y obesidad, hipotonía muscular crónica, retraso mental y diabetes tipo adulto en pacientes jóvenes (cap. 57). Existen, además, múltiples defectos somáticos que afectan cráneo, ojos, oídos, manos y pies. Se ha descrito una disminución del tamaño de los núcleos hipotalámicos productores de vasopresina y oxitocina. La observación de que el tratamiento a largo plazo con GnRH restablece la liberación de LH y FSH por la hipófisis indica que existe deficiencia de la hormona liberadora de gonadotropina.

Hipopituitarismo adquirido

Las deficiencias hipofisarias pueden ser consecuencia de traumatismos accidentales o neuroquirúrgicos; episodios cerebrovasculares; neoplasias hipofisarias o hipotalámicas como adenomas hipofisarios, craneofaringiomas o metástasis; trastornos inflamatorios como hipofisitis linfocítica; trastornos infiltrativos como sarcoidosis, hemocromatosis (cap. 336) o tuberculosis; y radioterapia.

Trastornos infiltrativos del hipotálamo

Estos cuadros, entre los cuales se encuentran la sarcoidosis, la histiocitosis X, la amiloidosis y la hemocromatosis, suelen afectar los haces nerviosos y neuroquímicos tanto hipotalámicos como hipofisarios. Por tanto, la mitad de estos pacientes cursan con diabetes insípida. Si la secreción de GH disminuye antes del cierre puberal de las epífisis, su consecuencia será una talla baja. También son frecuentes el hipogonadismo hipogonadotrópico y la hiperprolactinemia.

Lesiones inflamatorias

Las inflamaciones crónicas como la tuberculosis, las infecciones micóticas oportunistas relacionadas con el SIDA y la sífilis terciaria pueden lesionar la hipófisis provocando distintos tipos de

alteraciones funcionales. Otros procesos inflamatorios, como los granulomas o la sarcoidosis, en ocasiones simulan un adenoma hipofisario. Estas infecciones llegan a provocar extensas lesiones hipotalámicas e hipofisarias e insuficiencia de hormonas tróficas.

Radiación craneal

La radioterapia en la región craneal puede causar alteraciones funcionales a largo plazo del hipotálamo y la hipófisis, sobre todo en los niños y adolescentes, que son más vulnerables a la radiación terapéutica de la totalidad del encéfalo o de cabeza y cuello. Existe una estrecha relación entre el desarrollo de anomalías hormonales, las dosis de radiación y el intervalo temporal tras la finalización de la radioterapia. Tras una dosis media de 50 Gy (5 000 rad) dirigida a la base del cráneo, hasta dos terceras partes de los pacientes desarrollan insuficiencias hormonales. El hipopituitarismo se hace evidente al cabo de cinco a 15 años y suele deberse más a la lesión del hipotálamo que a la destrucción absoluta de las células hipofisarias. Aunque el patrón de pérdida hormonal es variable, tras la deficiencia de GH, las más frecuentes son las de gonadotropina y ACTH. En la deficiencia confirmada de una o varias hormonas, es muy probable que también sea baja la reserva de las otras. Por tanto, en los pacientes radiados es necesario vigilar a largo plazo la función de la hipófisis anterior e instaurar el tratamiento restitutivo cuando proceda (véase más adelante en este capítulo).

Hipofisitis linfocítica

Afecta sobre todo a mujeres y aparece durante la gestación o en el puerperio; por lo general se manifiesta con hiperprolactinemia y signos de una importante masa hipofisaria en la MRI que simula un adenoma, con ligera elevación de los niveles de PRL. La insuficiencia hipofisaria debida a infiltración linfocítica difusa puede ser transitoria o permanente, pero obliga a estudiar el caso y dar tratamiento inmediato. En raras ocasiones se han descrito insuficiencias de hormonas hipofisarias aisladas, lo que indica un proceso autoinmunitario selectivo dirigido contra tipos celulares concretos. La mayoría de las pacientes tienen síntomas progresivos de lesión ocupante de espacio, con cefaleas y alteraciones visuales. La velocidad de sedimentación globular suele estar elevada. Como la imagen de la MRI puede ser indistinguible de la de un adenoma hipofisario, en las puérperas con una tumoración hipofisaria recién descubierta debe pensarse en la hipofisitis antes de someterla a una intervención quirúrgica innecesaria. El proceso inflamatorio suele ceder después de varios meses de tratamiento con glucocorticoides y, dependiendo de la magnitud de la lesión, es posible que la función hipofisaria se recupere.

Apoplejía hipofisaria

Los episodios vasculares hemorrágicos intrahipofisarios agudos pueden determinar lesiones importantes en la hipófisis y en las estructuras sillares adyacentes. La apoplejía hipofisaria puede ocurrir de manera espontánea en un adenoma preexistente (generalmente no funcionante), en el puerperio (síndrome de Sheehan) o en relación a diabetes, hipertensión, drepanocitosis o choque agudo. El aumento hiperplásico de la hipófisis durante el embarazo aumenta el riesgo de

hemorragia e infarto. La apoplejía es una urgencia endocrinológica que puede provocar hipoglucemia grave, hipotensión, hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) y muerte. Los síntomas agudos consisten en cefaleas intensas con signos de irritación meníngea, alteraciones visuales bilaterales, oftalmoplejía variable y, en los casos graves, colapso cardiovascular y pérdida del estado de conciencia. La tomografía computadorizada (CT) o la MRI de la hipófisis pueden revelar signos de hemorragia intratumoral o sillar, con desviación del tallo hipofisario y compresión del tejido glandular.

Los pacientes sin signos evidentes de pérdida visual o de alteración del estado de conciencia pueden mantenerse en observación mientras reciben tratamiento conservador con glucocorticoides en dosis altas. Los que sufren un deterioro visual progresivo o importante o pérdida de la conciencia necesitan descompresión quirúrgica urgente. La recuperación visual después de la cirugía es inversamente proporcional al tiempo transcurrido desde el episodio agudo. Por tanto, la oftalmoplejía o los defectos visuales graves son indicaciones para intervenir sin demora. Tras la apoplejía es muy frecuente el hipopituitarismo.

Silla vacía

El hallazgo de una silla parcial o totalmente vacía, en apariencia, suele ser un descubrimiento accidental en la MRI. En estos casos, la función hipofisaria suele ser normal, lo que implica que el anillo de tejido hipofisario periférico es completamente funcional. Sin embargo, puede evolucionar a hipopituitarismo de manera insidiosa. Los tumores hipofisarios pueden sufrir un infarto clínicamente silencioso que se traduzca en una silla total o parcialmente vacía; la herniación de la dura se llena de líquido cefalorraquídeo (LCR). En casos extraordinarios se origina un adenoma hipofisario funcionante a partir del anillo de tejido hipofisario, que no siempre es visible en la resonancia magnética.

Presentación y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de cuáles sean las hormonas deficitarias y de la magnitud de las deficiencias. La falta de GH produce trastornos del crecimiento en los niños y hace que la composición del organismo sea anormal en los adultos (véase más adelante en este capítulo). La deficiencia de gonadotropina produce trastornos menstruales y esterilidad en las mujeres y disminución de la función sexual, esterilidad y pérdida de los caracteres sexuales secundarios en los varones. La disminución en las concentraciones de TSH y ACTH suele ocurrir en fases más avanzadas de la insuficiencia hipofisaria. La primera produce retraso del crecimiento en los niños y manifestaciones de hipotiroidismo tanto en los niños como en los adultos. La forma secundaria de insuficiencia suprarrenal causada por la deficiencia de ACTH provoca hipocortisolismo con conservación relativa de la producción de mineralocorticoides. La deficiencia de PRL se traduce en lactancia insuficiente. Cuando las lesiones afectan a los haces hipofisarios posteriores, ocurre poliuria y polidipsia por pérdida de secreción de vasopresina. Los estudios epidemiológicos reflejan mayor tasa de mortalidad en pacientes con lesiones hipofisarias de larga duración por

enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.

Estudios de laboratorio

El diagnóstico bioquímico de la insuficiencia hipofisaria se establece demostrando niveles bajos de las hormonas tróficas en combinación con niveles bajos de las hormonas diana. Por ejemplo, la baja concentración de tiroxina libre junto con niveles bajos o incorrectamente normales de TSH indica hipotiroidismo secundario. De igual forma, un nivel bajo de testosterona sin elevación de las gonadotropinas permite diagnosticar un hipogonadismo hipogonadotrópico. Para valorar la reserva hipofisaria puede ser necesario recurrir a pruebas de estimulación (cuadro 318-3). Para valorar la reserva de GH se utilizan las respuestas de GH a la hipoglucemia provocada con insulina, arginina, L-dopa, hormona liberadora de hormona de crecimiento (*growth hormone-releasing hormone*, GHRH) o péptidos liberadores de hormona del crecimiento (*growth hormone-releasing peptides*, GHRP). Las respuestas de PRL y TSH a la hormona liberadora de tirotropina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) permiten estudiar la función lactotropa y tirotropa. La administración de hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) estimula la liberación de ACTH y la administración de ACTH sintética (Cortrosyn) induce la liberación de cortisol en las suprarrenales, por lo que es un indicador indirecto de la reserva hipofisaria de ACTH (cap. 321). La manera más fiable de valorar la reserva de ACTH es el estudio de su respuesta a la hipoglucemia inducida por la insulina. Sin embargo, esta prueba debe hacerse con cuidado en los pacientes en los que se sospecha insuficiencia suprarrenal, dado su mayor riesgo de hipoglucemia e hipotensión. La hipoglucemia inducida por insulina está contraindicada en los pacientes que sufren coronariopatía o trastornos convulsivos.

Cuadro 318-3. Pruebas anafilácticas para la insuficiencia hipofisaria

Hormona	Prueba	Muestras de sangre	Interpretación
Hormona del crecimiento	Prueba de tolerancia a la insulina: insulina regular (0.05-0.15 U/kg IV)	−30, 0, 30, 60, 120 min para la glucosa y la GH	Glucosa <40 mg/100 ml, GH debe ser >3 μg/L
	Prueba de GHRH: 1 μg/kg IV	0, 15, 30, 45, 60, 120 min para GH	Respuesta normal: GH >3 μg/L
	Prueba con L-arginina: 30 g IV en 30 min	0, 30, 60, 120 min para GH	Respuesta normal: GH >3 μg/L
	Prueba con L-dopa: 500 mg oral	0, 30, 60, 120 min para GH	Respuesta normal: GH >3 μg/L
Prolactina	Prueba con TRH: 200-500 μg IV	0, 20 y 60 min para TSH y PRL	Prolactina normal >2 μg/L y aumento de 200% en relación con el valor basal
ACTH	Prueba de intolerancia a la insulina: insulina	−30, 0, 30, 60, 90 min para la glucosa y el	Glucosa <40 mg/100 ml

	regular (0.05-0.15 U/kg IV)	cortisol	El cortisol debe aumentar en >7 μg/100 ml o a >20 μg/100 ml
	Prueba con CRH: 1 μg/kg de CRH ovina IV a las 8:00 horas	0, 15, 30, 60, 90, 120 min para la ACTH y el cortisol	La ACTH basal aumenta 2 a 4 veces y alcanza un máximo de 20-100 pg/ml
			Niveles de cortisol >20-25 μg/100 ml
	Prueba con metirapona: metirapona (30 mg/kg) a medianoche	11-Desoxicortisol y cortisol plasmáticos a las 8:00 horas: también puede medirse la ACTH	El cortisol plasmático debe ser <4 μg/100 ml para que la respuesta sea adecuada
			La respuesta normal es 11-desoxicortisol >7.5 μg/100 ml o ACTH >75 pg/ml
	Prueba de estimulación convencional de ACTH: ACTH 1-24 (Cosyntropin), 0.25 mg IM o IV	0, 30, 60 min para el cortisol y la aldosterona	Respuesta normal, cortisol >21 μg/100 ml y respuesta de aldosterona >4 ng/100 ml por encima del valor basal
	Prueba de ACTH en dosis bajas: ACTH 1-24 (Cosyntropin), 1 μg IV	0, 30, 60 min para el cortisol	El cortisol debe ser >21 μg/100 ml
	La prueba de estimulación con ACTH durante 3 días consiste en administrar 0.25 mg de ACTH 1-24 IV durante 8 h cada día		Cortisol >21 μg/100 ml
TSH	Pruebas basales de función tiroidea: T_4, T_3, TSH	Pruebas basales	Niveles bajos de hormona tiroidea libre junto con niveles de TSH no lo suficientemente elevados
	Prueba con TRH: 200-500 μg IV	0, 20, 60 min para TSH y PRL	La TSH debe aumentar en >5 mU/L a menos que los niveles de hormona tiroidea sean altos
LH, FSH	LH, FSH, testosterona, estrógenos	Pruebas basales	En la mujer posmenopáusica, la LH y la FSH deben ser altas
			Niveles bajos de testosterona junto a niveles bajos de LH y FSH
	Prueba con GnRH: GnRH (100 μg) IV	0, 30, 60 min para LH y FSH	En la mayoría de los adultos, la LH debe aumentar en 10 UI/L y la FSH en 2 UI/L

			Las respuestas normales son variables
Múltiples hormonas	Estudio combinado de la hipófisis anterior: GHRH (1 μg/kg), CRH (1 μg/kg), GnRH (100 μg), TRH (200 μg) administradas por vía IV	−30, 0, 15, 30, 60, 90, 120 min para GH, ACTH, cortisol, LH, FSH y TSH	Las respuestas de liberación de una o varias hormonas deben estar elevadas en el contexto de valores hormonales basales de los órganos electores y pueden no ser diagnósticas (véase texto)

Nota: Véanse las abreviaturas en el texto.

Tratamiento

El tratamiento hormonal restitutivo con glucocorticoides, hormona tiroidea, esteroides sexuales, hormona del crecimiento o vasopresina no suele tener complicaciones. Los protocolos terapéuticos que simulan la producción fisiológica de hormonas permiten mantener una homeostasis clínica satisfactoria. En el cuadro 318-4 se recogen las pautas posológicas eficaces. En los pacientes que necesitan un tratamiento restitutivo con glucocorticoides han de hacerse ajustes muy cuidadosos de las dosis durante los episodios de estrés como las enfermedades agudas, las intervenciones dentales, los traumatismos y los ingresos hospitalarios de causa aguda (cap. 321).

Cuadro 318-4. Tratamiento de sustitución hormonal en el hipopituitarismo del adulto[a]

Déficit de hormona trófica	Sustitución hormonal
ACTH	Hidrocortisona (10-20 mg a.m.; 10 mg, p.m.)
	Acetato de cortisona (25 mg a.m.; 12.5 mg p.m.)
	Prednisona (5 mg a.m.; 2.5 mg p.m.)
TSH	L-tiroxina (0.075-0.15 mg/día)
FSH/LH	Varones
	Enantato de testosterona (200 mg IM cada 2 semanas)
	Parches cutáneos de testosterona (5 mg/día)
	Mujeres
	Estrógenos conjugados (0.65-1.25 mg/día durante 25 días)
	Progesterona (5-10 mg/día) en los días 16-25
	Parches cutáneos de estradiol (0.5 mg, en días alternos)
	Para la fertilidad: gonadotropina menopáusica, gonadotropina coriónica humana
GH	Adultos: somatotropina (0.3-1 mg/día SC)
	Niños: somatotropina (0.02-0.05 [mg/kg/día])
Vasopresina	Desmopresina intranasal (5-20 μg 2 veces al día)

	Oral 300-600 μg/día

[a] Todas las dosis mostradas deben individualizarse en cada paciente y reevaluarse en situaciones de estrés, cirugía o embarazo. Las necesidades masculinas y femeninas en relación con la fertilidad deben establecerse según se expone en el capítulo 45.

Nota: Véanse las abreviaturas en el texto.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores hipotalámicos, hipofisarios y sillares

Tumores hipofisarios

Los adenomas de la hipófisis son la causa más frecuente de los síndromes de hipersecreción e hiposecreción de hormonas hipofisarias en el adulto. Representan alrededor del 10% de todas las neoplasias intracraneales. En las autopsias se encuentran microadenomas (<10 mm de diámetro) insospechados hasta en el 25% de las hipófisis. También en los estudios de imagen de esta glándula se detectan pequeñas lesiones en al menos 10% de las personas normales.

Patogenia

Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas originadas en uno de los cinco tipos celulares de la hipófisis anterior. El fenotipo clínico y bioquímico de estos tumores depende del tipo celular del que proceden. Así, los derivados de las células lactotropas (PRL), somatotropas (GH), corticotropas (ACTH), tirotropas (TSH) o gonadotropas (LH, FSH) secretan un exceso de la hormona correspondiente (cuadro 318-5). Los tumores plurihormonales expresan que combinaciones de GH, PRL, TSH, ACTH y de la subunidad alfa de la glucoproteína hormonal se diagnostican mediante análisis inmunocitoquímicos o por las manifestaciones clínicas de características combinadas de estos síndromes de hipersecreción hormonal. Desde un punto de vista morfológico, estos tumores pueden originarse a partir de un solo tipo celular polisecretor o estar formados por células con funciones distintas dentro del mismo tumor.

Cuadro 318-5. Clasificación de los adenomas hipofisarios[a]

Origen de célula adenomatosa	Producto hormonal	Síndrome clínico
Lactotropa	PRL	Hipogonadismo, galactorrea
Gonadotropa	FSH, LH, subunidades	Silencioso o hipogonadismo
Somatotropa	GH	Acromegalia/gigantismo
Corticotropa	ACTH	Enfermedad de Cushing
Mixto de células de la hormona del crecimiento y de la prolactina	GH, PRL	Acromegalia, hipogonadismo, galactorrea
Otras células plurihormonales	Cualquiera	Mixto

Célula precursora acidófila	PRL, GH	Hipogonadismo, galactorrea, acromegalia
Mamosomatotropa	PRL, GH	Hipogonadismo, galactorrea, acromegalia
Tirotropa	TSH	Tirotoxicosis
Célula nula	Ninguna	Insuficiencia hipofisaria
Oncocitoma	Ninguna	Insuficiencia hipofisaria

[a] Los tumores secretores de hormonas se citan en orden decreciente de frecuencia. Todos los tumores pueden producir efectos locales de presión como alteraciones visuales, parálisis de nervios craneales y cefaleas.

Nota: Véanse las abreviaturas en el texto.

Fuente: Adaptado de S Melmed, en JL Jameson (ed): *Principles of Molecular Medicine,* Totowa, Humana Press, 1998.

Los tumores con actividad hormonal se caracterizan por tener secreción autónoma, con escasa respuesta a las vías fisiológicas normales de inhibición. No siempre existe correlación entre la producción hormonal y el tamaño del tumor. Los pequeños adenomas con secreción hormonal pueden producir perturbaciones clínicas importantes, mientras que otros adenomas de mayor tamaño pero productores de menores cantidades de hormonas pueden ser clínicamente silenciosos y pasar inadvertidos (si no producen efectos compresivos centrales). Alrededor de la tercera parte de todos los adenomas no son funcionantes y no producen un síndrome clínico hipersecretor claro. Una gran parte proceden de células gonadotropas y pueden secretar subunidades alfa y beta de glucoproteínas de las hormonas o, en muy raras ocasiones, gonadotropinas intactas circulantes. Los carcinomas hipofisarios verdaderos, con metástasis extracraneales confirmadas, son extraordinariamente raros.

Casi todos los adenomas hipofisarios son de origen monoclonal, lo cual implica la adquisición de una o varias mutaciones somáticas que les confieren una ventaja selectiva de crecimiento. Además de los estudios directos sobre mutaciones de oncogenes, los análisis de inactivación del cromosoma X en los tumores de mujeres heterocigóticas para los genes ligados al cromosoma X confirman este hecho. De acuerdo con su origen clonal, la extirpación quirúrgica completa de los pequeños adenomas hipofisarios suele curar la hipersecreción hormonal. Sin embargo, las hormonas hipotalámicas, como la GHRH o la CRH, además de intervenir en la regulación endocrina, estimulan también la actividad mitótica de sus respectivas células diana hipofisarias. Por tanto, los pacientes con raros tumores abdominales o torácicos secretores de GHRH o CRH ectópicas pueden presentar hiperplasias de células somatotropas o corticotropas.

En el desarrollo de los tumores hipofisarios intervienen varios acontecimientos genéticos causales. La patogenia de las formas esporádicas de acromegalia resulta especialmente informativa como modelo de tumorigénesis. La GHRH, tras unirse a su receptor somatotropo acoplado a la proteína G, utiliza el monofosfato de adenosina (AMP) cíclico como segundo mensajero para estimular la

secreción de GH y la proliferación de las células somatotropas. Un subgrupo (alrededor de 35%) de los tumores hipofisarios secretores de GH contienen mutaciones en Gsα (Arg 201 → Cys o His; Gln 227 → Arg) que inhiben la actividad de la trifosfatasa de guanosina (GTPasa) intrínseca. La consecuencia es una elevación inespecífica del AMP cíclico, inducción de Pit-1 y activación de la proteína de unión al elemento de respuesta del AMP cíclico (*cyclic AMP response element binding protein*, CREB), con la consiguiente estimulación de la proliferación de las células somatotropas.

En los macroadenomas grandes o infiltrantes se han encontrado pérdidas de heterocigosidad (*loss of heterozygosity*, LOH) características en varios cromosomas, lo que indica la presencia de posibles genes supresores de tumores en estos loci. Se encuentra LOH de la región cromosómica 11q13, 13 y 9 en hasta 20% de los tumores hipofisarios esporádicos, tanto productores de GH como de PRL o ACTH, y en algunos tumores no funcionantes.

Existen también pruebas convincentes según las cuales los factores de crecimiento estimulan el desarrollo de los tumores hipofisarios. En la hipófisis abunda el factor de crecimiento fibroblástico básico (*basic fibroblast growth factor*, bFGF), que, según se ha demostrado, estimula la mitogénesis de las células hipofisarias. Otros factores que intervienen en el inicio y la promoción de los tumores hipofisarios son la pérdida de la inhibición por retroalimentación negativa (como sucede en el hipotiroidismo o el hipogonadismo primario) y la angiogénesis paracrina o estimulada por los estrógenos. Las características del crecimiento y del comportamiento de las neoplasias podrían también depender de varios oncogenes activados, entre los que se encuentran *RAS* y el gen transformador de tumores hipofisarios (*pituitary tumor transforming gene*, PTTG).

Síndromes genéticos asociados a tumores hipofisarios

Varios síndromes familiares se acompañan de tumores hipofisarios y se han descubierto los mecanismos genéticos de algunos de ellos.

La *neoplasia endocrina múltiple* (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) 1 es un síndrome autosómico dominante caracterizado fundamentalmente por una predisposición genética al desarrollo de adenomas paratiroideos, hipofisarios y de los islotes pancreáticos (cap. 330). La MEN1 se debe a mutaciones inactivadoras en la línea germinal en *MENIN*, un gen supresor de tumores que se expresa de forma inespecífica y que se encuentra localizado en el cromosoma 11q13. La pérdida de heterocigosidad, o una mutación somática del alelo *MENIN* restante normal, conduce a la formación de tumores. Alrededor de la mitad de los pacientes afectados padecen prolactinomas, siendo menos frecuentes la acromegalia y el síndrome de Cushing.

El *síndrome de Carney* se caracteriza por máculas cutáneas pigmentadas, mixomas y tumores endocrinos, entre ellos adenomas testiculares, suprarrenales e hipofisarios. El 20% de los pacientes sufre acromegalia. Un subgrupo de pacientes tiene mutaciones de la subunidad reguladora R1α de la proteína A de cinasa (*protein kinase A*, PRKAR1A).

El *síndrome de McCune-Albright* consiste en displasia fibrosa poliostótica, máculas pigmentadas y

diversos trastornos endocrinos como tumores hipofisarios secretores de GH, adenomas suprarrenales y función ovárica autónoma (cap. 326). La hipersecreción hormonal se debe a la producción generalizada de AMP cíclico secundaria a la inactivación de la GTPasa de la Gsα. Las mutaciones de Gsα se producen tras la formación del cigoto, lo que hace que la expresión de la mutación siga un patrón en mosaico.

La *acromegalia familiar* es un padecimiento muy poco frecuente caracterizado por la presencia de acromegalia o gigantismo en los miembros de una familia. El trastorno se asocia a una LOH de un locus del cromosoma 11q13 distinto de *MENIN.*

Otros tumores sillares

Los *craneofaringiomas* derivan de la bolsa de Rathke. Ocupan un lugar próximo al tallo de la hipófisis y suelen extenderse hacia la cisterna suprasillar. A menudo son tumores grandes, quísticos y localmente infiltrantes. Muchos presentan calcificaciones focales características en las radiografías y en la CT del cráneo. Más de la mitad de los casos afectan a pacientes menores de 20 años, en los que suelen provocar signos de aumento de la presión craneal como cefaleas, vómitos, edema de papila e hidrocefalia. Hay síntomas relacionados con anomalías del campo visual, alteraciones de la personalidad y deterioro cognoscitivo, lesiones de los pares craneales, trastornos del sueño y aumento de peso. Son frecuentes las alteraciones de la hipófisis anterior y la diabetes insípida. Alrededor de la mitad de los niños afectados sufren retraso del crecimiento.

El tratamiento suele consistir en la extirpación quirúrgica transcraneal o transesfenoidal seguida de radioterapia posoperatoria del tumor residual. Esta pauta permite una larga supervivencia e incluso la curación, aunque la mayor parte de los pacientes necesitan un tratamiento hormonal restitutivo durante el resto de su vida. Si el tallo hipofisario está libre y puede conservarse en la cirugía, la incidencia de alteraciones funcionales de la hipófisis anterior será significativamente menor.

La falta de obliteración de la bolsa de Rathke durante el desarrollo puede conducir a la formación de *quistes de Rathke*, pequeñas formaciones (<5 mm) rodeadas de epitelio escamoso; estos quistes se encuentran en alrededor de 20% de las autopsias. Aunque los quistes de la hendidura de Rathke no suelen crecer y a menudo sólo se diagnostican de manera fortuita, alrededor de la tercera parte se manifiesta durante la edad adulta con síntomas de compresión, diabetes insípida e hiperprolactinemia por compresión del tallo. Más raro es el desarrollo de hidrocefalia interna. La visualización de la pared del quiste en la MRI, que permite distinguir estas lesiones de los craneofaringiomas, facilita el diagnóstico de sospecha antes de la intervención. El contenido del quiste oscila entre un líquido similar al LCR y un material mucoso. Los *quistes aracnoideos* son raros y en la resonancia magnética producen una imagen isointensa con relación al líquido cefalorraquídeo.

Los *cordomas sillares* suelen manifestarse con erosiones óseas en el clivus, infiltración local y, a veces, calcificaciones. Se observa tejido hipofisario normal en la MRI, lo que permite distinguir entre cordomas y adenomas hipofisarios agresivos. La aspiración con aguja fina obtiene un material

mucoso.

Los *meningiomas* originados en la región sillar pueden ser difíciles de distinguir de los adenomas hipofisarios no funcionantes. Los meningiomas resaltan de manera característica en las imágenes de MRI, y pueden poner de manifiesto calcificación o erosión ósea. Los meningiomas pueden producir síntomas de compresión.

La *histiocitosis X* abarca diversos síntomas relacionados con focos de granulomas eosinófilos. Estas lesiones granulomatosas visibles en la MRI se asocian a diabetes insípida, exoftalmos y lesiones osteolíticas en sacabocados (*enfermedad de Hand-Schüller-Christian*), así como a una erupción cutánea axilar característica. En raras ocasiones afectan al tallo hipofisario.

En alrededor de 3% de los pacientes con cáncer se producen *metástasis hipofisarias*. Los depósitos metastásicos hematógenos afectan de forma casi exclusiva a la hipófisis posterior. Por tanto, la primera manifestación de una metástasis hipofisaria de un tumor pulmonar, gastrointestinal, mamario o de otra localización puede ser la diabetes insípida. Alrededor de la mitad de las metástasis hipofisarias son de cáncer de mama y el 25% de las pacientes con este tipo de cáncer presentan metástasis hipofisarias. En raras ocasiones, la afección del tallo hipofisario produce insuficiencia hipofisaria anterior. En la MRI puede resultar difícil diferenciar una lesión metastásica de un adenoma hipofisario agresivo y en ocasiones es necesario el estudio histológico del tejido tumoral extirpado para llegar al diagnóstico. En la silla pueden encontrarse también linfomas, leucemias o plasmocitomas primarios o metastásicos.

Los *hamartomas hipotalámicos* y los *gangliocitomas* nacen de astrocitos, oligodendrocitos y neuronas y muestran distintos grados de diferenciación. Estos tumores pueden expresar neuropéptidos hipotalámicos como GnRH, GHRH o CRH en cantidades excesivas. En los tumores productores de GnRH, los niños padecen pubertad precoz, retraso psicomotor y convulsiones asociadas a la risa. El tratamiento médico de los hamartomas productores de GnRH con análogos a la GnRH de acción prolongada inhibe de manera eficaz la secreción de gonadotropina y controla el desarrollo puberal. Algunos raros hamartomas se acompañan de anomalías craneofaciales, ano imperforado, trastornos cardíacos, renales y pulmonares e insuficiencia hipofisaria (*síndrome de Pallister-Hall*). Los hamartomas hipotalámicos suelen ser contiguos a la hipófisis, lo que dificulta el diagnóstico por MRI antes de la operación. La comprobación histológica de la presencia de neuronas hipotalámicas en el tejido extirpado por cirugía transesfenoidal puede ser la primera indicación de que se trata de una lesión primitivamente hipotalámica.

Los *gliomas hipotalámicos* y los *gliomas ópticos* afectan sobre todo a niños y suelen manifestarse con pérdida visual. En los adultos, estos tumores son más agresivos y en alrededor de la tercera parte de los casos se asocian a neurofibromatosis.

Los *tumores cerebrales de células germinales* pueden localizarse en la región sillar. Entre ellos se encuentran los *disgerminomas*, que se relacionan con diabetes insípida, pérdida visual y, en raras ocasiones, metástasis. Los *germinomas*, *carcinomas embrionarios*, *teratomas* y *coriocarcinomas*

pueden afectar a la región parasillar y secretar hCG. Estos tumores de células germinales producen pubertad precoz, diabetes insípida, alteraciones del campo visual y trastornos de la sed. Muchos pacientes tienen deficiencia de GH y talla corta.

Efectos metabólicos de las lesiones del hipotálamo

Cuando la lesión afecta las regiones anteriores y preópticas del hipotálamo, se producen vasoconstricción paradójica, taquicardia e hipertermia. La hipertermia aguda suele deberse a hemorragias, aunque éstas también pueden causar poiquilotermia. Los trastornos centrales de la termorregulación se deben a la lesión del hipotálamo posterior. El *síndrome de hipotermia periódica* consta de ataques episódicos de temperatura rectal <30°C, sudación, vasodilatación, vómitos y bradicardia (cap. 19). La lesión de los núcleos ventromediales por craneofaringiomas, traumatismos hipotalámicos o trastornos inflamatorios puede acompañarse de *hiperfagia* y *obesidad*. Parece que en esta región se encuentra un centro de energía-saciedad en el que la leptina, la insulina, los productos POMC y los péptidos gastrointestinales influyen en los receptores de melanocortina (cap. 64). Los gliomas hipotalámicos de la primera infancia pueden asociarse a un síndrome diencefálico caracterizado por grave emaciación progresiva y retraso del crecimiento. Las alteraciones de los osmorreceptores localizados en los núcleos preópticos se traducen en polidipsia o hipodipsia (cap. 319). Las lesiones hipotalámicas de crecimiento lento dan lugar a un aumento de la somnolencia con alteración de los ciclos del sueño, así como a obesidad, hipotermia y explosiones emocionales. Las lesiones del hipotálamo central pueden estimular a las neuronas simpáticas, con elevación de los niveles séricos de catecolaminas y cortisol. Estos pacientes muestran predisposición a padecer arritmias cardíacas, hipertensión y erosiones gástricas.

Estudio

Efectos locales de compresión

Las manifestaciones clínicas de las lesiones sillares varían según la localización anatómica del tumor y la dirección en que se expande (cuadro 318-6). La raíz dorsal de la silla presenta menos resistencia a la expansión del tejido blando intrasillar; por tanto, es frecuente que los adenomas hipofisarios se extiendan en dirección suprasillar. En último término, también puede producirse la infiltración del hueso.

Cuadro 318-6. Característica de las lesiones ocupantes de espacio de la silla turca[a]

Estructura afectada	Efecto clínico
Hipófisis	Hipogonadismo
	Hipotiroidismo
	Crecimiento insuficiente e hiposomatotropismo del adulto
	Hiposuprarrenalismo
Tracto óptico	Pérdida de la percepción del rojo
	Hemianopsia bitemporal
	Defectos de campo bitemporales o superiores
	Escotoma
	Ceguera
Hipotálamo	Alteración de la regulación de la temperatura
	Trastornos del apetito y de la sed
	Obesidad
	Diabetes insípida
	Trastornos del sueño
	Alteraciones de la conducta
	Disfunción autónoma
Seno cavernoso	Oftalmoplejía ± ptosis o diplopía
	Entumecimiento facial
Lóbulo frontal	Trastorno de la personalidad
	Anosmia
Encéfalo	Cefaleas
	Hidrocefalia
	Psicosis
	Demencia
	Convulsiones con risa

[a] Cuando el tumor intrasillar comienza a crecer, comprime primero al tejido hipofisario que se encuentra en la silla turca y, a continuación infiltra en sentido dorsal a través de la dura, levantando el quiasma óptico o en sentido lateral hacia los senos cavernosos. La erosión ósea es rara, al igual que la compresión directa del encéfalo. Los microadenomas pueden manifestarse con cefaleas.

Las cefaleas son manifestaciones habituales de los tumores intrasillares pequeños, incluso aunque no pueda demostrarse una extensión suprasillar. Debido a la naturaleza confinada de la hipófisis, incluso los cambios pequeños de la presión intrasillar distienden la placa de duramadre; sin embargo, no existe una buena correlación entre la intensidad de las cefaleas y el tamaño o la extensión del adenoma.

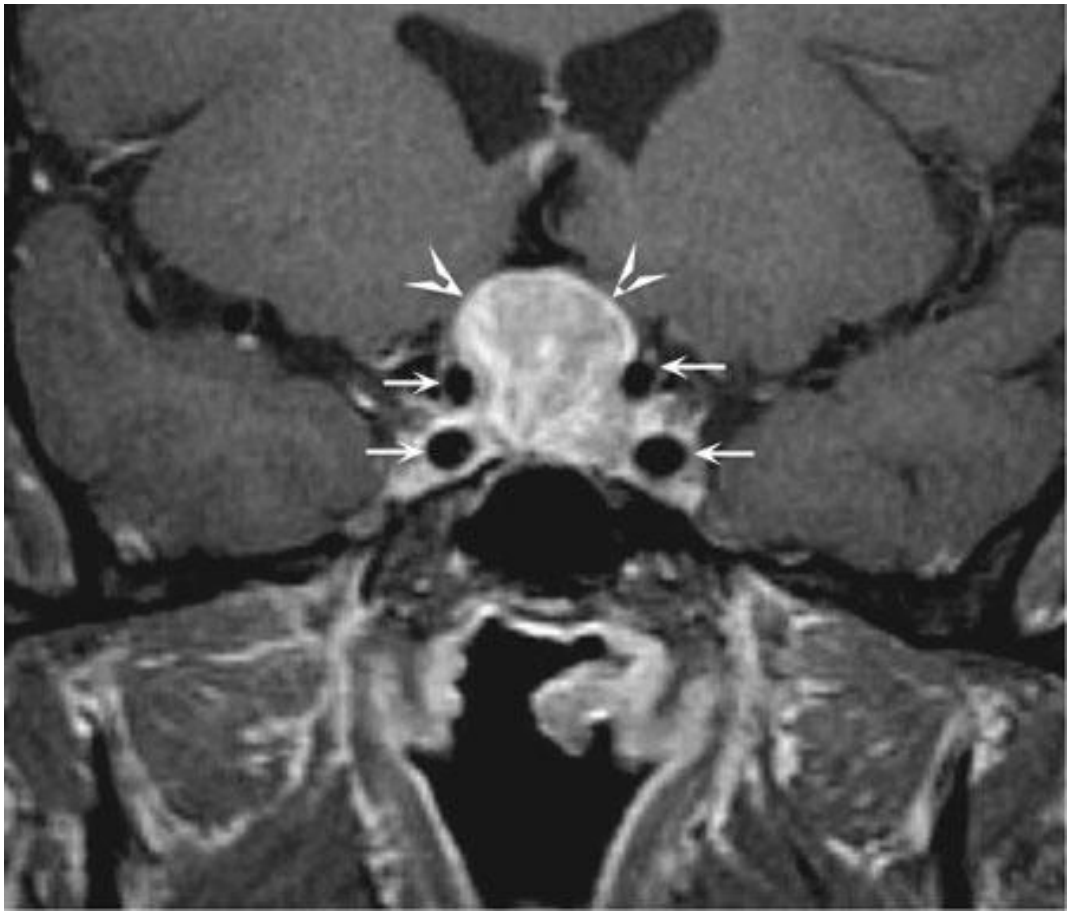
La extensión suprasillar puede causar pérdida de visión por distintos mecanismos, de los que el más frecuente es la compresión del quiasma óptico, aunque también puede haber infiltración directa de los nervios ópticos u obstrucción del flujo del LCR, con trastornos visuales secundarios. La compresión del tallo de la hipófisis por un tumor intrasillar activo o inactivo desde el punto de vista hormonal puede afectar a los vasos portales, interrumpiendo el acceso de las hormonas hipotalámicas y la dopamina a la hipófisis, lo que se traduce en hiperprolactinemia con pérdida simultánea de otras hormonas hipofisarias. Este fenómeno de "sección del tallo" puede deberse también a traumatismos, lesiones de contragolpe con compresión del tallo clinoideo posterior o fracturas de la base del cráneo. La infiltración lateral por el tumor puede afectar al seno cavernoso y comprimir su contenido nervioso, causando parálisis de los pares craneales III, IV y VI y afección de las ramas oftálmica y maxilar del V par (cap. 355). Dependiendo de la amplitud de la lesión nerviosa, los pacientes presentarán diplopía, ptosis, oftalmoplejía y disminución de la sensibilidad facial. La extensión hacia el interior del seno esfenoidal indica que el tumor hipofisario ha erosionado el suelo de la silla. Los tumores agresivos también pueden invadir el techo del paladar y causar obstrucción nasofaríngea, infecciones y, en raras ocasiones, pérdida de LCR. La infiltración puede afectar tanto a los lóbulos temporales como a los frontales, con aparición de convulsiones del gancho, trastornos de la personalidad y anosmia. El aprisionamiento hipotalámico directo por un tumor hipofisario infiltrante puede producir importantes secuelas metabólicas, pubertad precoz o hipogonadismo, diabetes insípida, trastornos del sueño, distermia y alteraciones del apetito.

MRI

Las imágenes sagitales y coronales de MRI espín-eco ponderadas en T1, tomadas antes y después de la administración de gadolinio, permiten la visualización precisa de la hipófisis con clara delimitación del hipotálamo, el tallo hipofisario, el tejido glandular y las cisternas suprasillares adyacentes, los senos cavernosos, el seno esfenoidal y el quiasma óptico. La altura de la hipófisis oscila entre los 6 mm en los niños y los 8 mm en los adultos, aunque puede llegar a 10 o 12 mm durante el embarazo y la pubertad. La porción superior de la hipófisis del adulto es plana o ligeramente cóncava, pero en los adolescentes y mujeres embarazadas puede ser convexa, como reflejo del aumento fisiológico de tamaño de la glándula. El tallo debe ser vertical. La CT está indicada para delimitar la amplitud de la erosión ósea o la presencia de calcificaciones.

La consistencia de tejido blando de la hipófisis adopta un aspecto ligeramente heterogéneo en la MRI. La intensidad de la señal de la hipófisis anterior es parecida a la de la sustancia cerebral en las imágenes T1 (fig. 318-4). La densidad de los adenomas suele ser menor que la del tejido normal vecino en las imágenes ponderadas en T1, mientras que la intensidad de la señal aumenta en las ponderadas en T2. El elevado contenido de fosfolípidos de la hipófisis posterior ocasiona la "mancha brillante hipofisaria".

FIGURA 318-4.



Adenoma hipofisario. Imagen coronal de MRI poscontraste ponderada en T1 que muestra un tumor con realce homogéneo (*puntas de flecha*) en la silla turca y en la región suprasillar, compatible con un adenoma hipofisario; las flechas pequeñas señalan las arterias carótidas.

Los tumores sillares suelen encontrarse de forma fortuita en los estudios de MRI y la mayor parte corresponde a adenomas hipofisarios (incidentalomas). En ausencia de hipersecreción hormonal, estas pequeñas lesiones pueden ser vigiladas sin peligro con MRI efectuadas anualmente al principio y, si no muestran signos de crecimiento, con menos frecuencia más adelante. En los macroadenomas descubiertos de manera casual debe considerarse la conveniencia de la extirpación, ya que alrededor de la tercera parte se hacen infiltrantes o producen efectos locales de compresión. Cuando existe una clara hipersecreción hormonal, está indicado el tratamiento específico. Los tumores de gran tamaño (>1 cm) deben diferenciarse de las lesiones no adenomatosas. Es frecuente que los meningiomas se acompañen de hiperostosis ósea; los craneofaringiomas pueden calcificarse y suelen ser hipodensos, mientras que los gliomas son hiperdensos en las imágenes ponderadas en T2.

Estudio oftalmológico

Como las cintillas ópticas pueden ser contiguas a una masa hipofisaria en expansión, todos los pacientes con lesiones ocupantes de espacio de la silla turca que se apoyen en el quiasma óptico deben ser sometidos a valoraciones reproducibles del campo visual con técnicas de perimetría (cap. 25). Es clásico observar hemianopsia bitemporal o defectos bitemporales superiores que reflejan la localización de estas cintillas dentro de la parte inferior y posterior del quiasma. Los cortes de campo homónimos son posquiasmáticos y los cortes monoculares son prequiasmáticos. La pérdida

de la percepción del color rojo es un signo temprano de presión sobre las vías ópticas. El diagnóstico oportuno reduce el riesgo de ceguera, escotomas u otros trastornos visuales.

Estudios de laboratorio

Las manifestaciones clínicas iniciales de los adenomas hipofisarios funcionantes (p. ej., acromegalia, prolactinomas o enfermedad de Cushing) deben servir de guía para los análisis (cuadro 318-7). Sin embargo, en un tumor sillar sin características clínicas evidentes de exceso hormonal, los estudios de laboratorio deben dirigirse a establecer la naturaleza del tumor y a valorar la posible presencia de hipopituitarismo. Cuando la MRI hace sospechar la presencia de un adenoma hipofisario, el estudio hormonal inicial suele incluir: 1) determinación basal de PRL, 2) factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor*, IGF) I, 3) cortisol libre en orina de 24 h (*urinary free cortisol*, UFC), prueba de supresión con dexametasona oral durante una noche (1 mg) o ambas, 4) niveles de la subunidad alfa de FSH y LH y 5) pruebas de función tiroidea. Dependiendo de los resultados de estos exámenes, se realizan o no otros estudios. La historia menstrual, la determinación del nivel de testosterona, la cifra de cortisol medida a las 8:00 horas y las pruebas de función tiroidea permiten identificar a los pacientes con deficiencias de hormonas hipofisarias que precisan sustitución hormonal antes de proseguir con una valoración más detallada del hipopituitarismo o de proceder a la cirugía.

Cuadro 318-7. Pruebas para detectar adenomas hipofisarios funcionantes

	Prueba	Comentarios
Acromegalia	IGF-I sérico	Interpretar el IGF-I en relación con testigos de edad y género equivalentes
	Prueba de tolerancia a la glucosa con obtención de las concentraciones de GH a los 0, 30 y 60 min	En los sujetos normales la hormona del crecimiento se suprime a <1 μg/L
Prolactinoma	Excluir las medicaciones	Debe ordenarse estudio de MRI de la silla turca si está elevada la prolactina
Enfermedad de Cushing	Cortisol libre urinario de 24 h	Garantizar que la recolección de orina es total y precisa
	Dexametasona (1 mg) a las 23:00 horas y medición del cortisol plasmático en ayunas a las 8:00 horas	Los sujetos normales efectúan supresión hasta <5 μg/100 ml
	Determinación de la ACTH	Distingue al adenoma suprarrenal (ACTH suprimida) de la enfermedad por ACTH ectópica o de Cushing (ACTH normal o elevada)

Nota: Consulte el texto para encontrar el significado de las abreviaturas.

Estudio histológico

La tinción inmunohistoquímica de las muestras de los tumores hipofisarios obtenidas por cirugía transesfenoidal confirma el diagnóstico clínico y de laboratorio, o proporciona el diagnóstico histológico cuando los estudios hormonales son dudosos y en los casos de tumores clínicamente no funcionantes. A veces, para hacer el diagnóstico se requiere un estudio ultraestructural con microscopio electrónico.

Tratamiento

RESUMEN

El tratamiento adecuado de los tumores sillares requiere un diagnóstico exacto y una selección de la modalidad terapéutica pertinente. La mayoría de los tumores hipofisarios son benignos y de crecimiento lento. Las manifestaciones clínicas se deben al efecto local de ocupación de espacio y a los síndromes de hiposecreción o hipersecreción hormonal producidos directamente por el adenoma o surgidos como consecuencia del tratamiento. Así pues, estos pacientes necesitan tratamiento y seguimiento durante el resto de su vida.

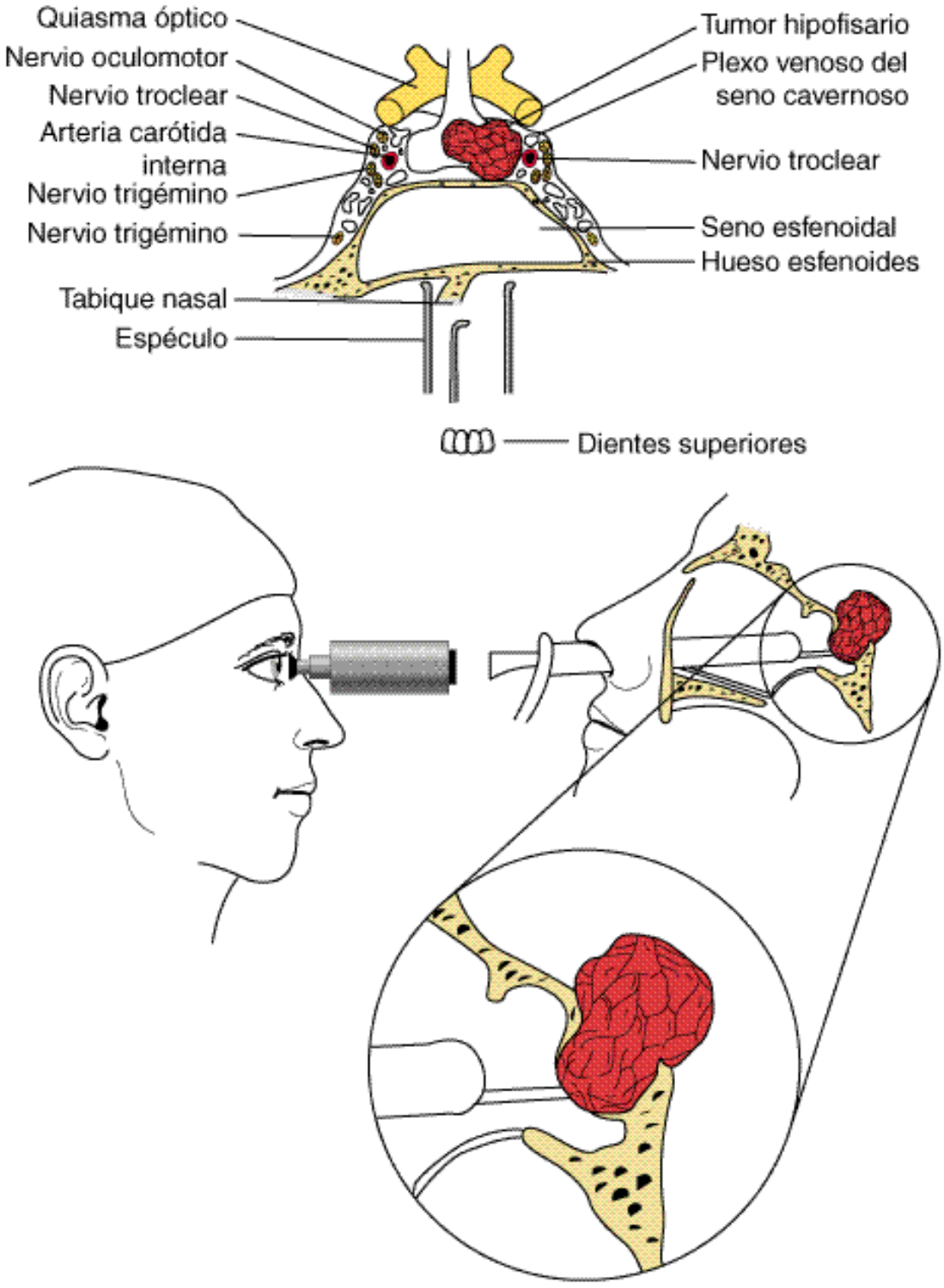
La tecnología de la MRI con realce con gadolinio para la visualización de la hipófisis, los nuevos adelantos de la cirugía transesfenoidal y la radioterapia estereotáctica (incluida la radioterapia con bisturí gamma) y los agentes terapéuticos más modernos han mejorado el tratamiento de los tumores hipofisarios. El objetivo de dicho tratamiento es la normalización del exceso de secreción hipofisaria, la mejoría de los síntomas y signos de los síndromes de hipersecreción hormonal y la reducción o ablación de las grandes masas tumorales con el consiguiente alivio de la compresión de las estructuras adyacentes. Debe conservarse una función residual de la hipófisis anterior que a veces puede restablecerse, una vez extraída la masa tumoral. Lo ideal es evitar la recidiva del adenoma.

CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL

El abordaje quirúrgico deseable para la ablación de los tumores hipofisarios es el transesfenoidal en lugar del transfrontal, salvo en los raros casos de tumores suprasillares infiltrantes que rodean las fosas media o anterior o los nervios ópticos o que invaden hacia atrás, en dirección al clivus. La microscopia transoperatoria facilita la distinción visual entre el tejido hipofisario adenomatoso y normal, así como la microdisección de los tumores pequeños que pueden no ser visibles en la MRI (fig. 318-5). La cirugía transesfenoidal evita también la invasión craneal y la manipulación del tejido cerebral del abordaje quirúrgico transfrontal. Las técnicas endoscópicas con localización intraoperatoria tridimensional han mejorado la visualización y el acceso al tejido tumoral. El abordaje endoscópico es también menos traumático, ya que la técnica es endonasal y no requiere un retractor transesfenoidal.

FIGURA 318-5.





Extirpación transesfenoidal de un tumor hipofisario a través de un abordaje nasal. (Adaptado de *Fahlbusch R: Endocrinol Metab Clin 21:669, 1992.*)

Además de la cirugía para corregir la hipersecreción hormonal, la intervención quirúrgica de la hipófisis está indicada en las lesiones ocupantes de espacio que presionan o rodean a otras estructuras. La descompresión quirúrgica y la extirpación son necesarias en los tumores hipofisarios expansivos acompañados de cefaleas persistentes, defectos progresivos de los campos visuales, parálisis de pares craneales, hidrocefalia interna y, en ocasiones, en casos de hemorragia intrahipofisaria o apoplejía. A veces se recurre a intervenciones transesfenoidales para hacer una biopsia del tejido hipofisario destinada al estudio histológico.

Siempre que sea posible, deberá extirparse selectivamente el tumor hipofisario; el tejido normal

sólo debe manipularse o extirparse cuando sea necesario para una disección eficaz. La hemihipofisectomía no selectiva o la hipofisectomía total puede estar indicada cuando no se identifica claramente una tumoración, hay lesiones múltiples o resulta evidente que el tejido hipofisario residual está necrótico. Esta estrategia aumenta las probabilidades de hipopituitarismo y la necesidad de sustitución hormonal durante el resto de la vida.

Los signos de compresión local preoperatorios, incluidos los defectos del campo visual o las alteraciones funcionales de la hipófisis, pueden corregirse con cirugía, sobre todo cuando su evolución ha sido larga. En los tumores grandes e infiltrantes es necesario establecer el equilibrio óptimo entre la resección tumoral máxima y la conservación funcional de la hipófisis anterior, sobre todo para mantener las funciones de crecimiento y reproducción de los pacientes jóvenes. Sólo en raras ocasiones será posible curar quirúrgicamente un tumor que infiltre tejidos externos a la silla turca; el cirujano deberá juzgar la relación riesgo-beneficio de la extirpación tumoral amplia.

Efectos secundarios

El tamaño del tumor y el grado de infiltración son los principales factores de los que depende la incidencia de complicaciones quirúrgicas. La mortalidad operatoria es de alrededor de 1%. El 20% de los pacientes padecen diabetes insípida e hipopituitarismo transitorios. La diabetes insípida permanente, la lesión de los pares craneales, la perforación del tabique nasal o las alteraciones visuales llegan a afectar al 10% de los pacientes. El 4% sufren pérdidas de LCR. Otras complicaciones menos frecuentes son lesión de la arteria carótida, pérdida de visión, alteraciones hipotalámicas y meningitis. Es raro que la cirugía de los microadenomas deje secuelas permanentes.

RADIOTERAPIA

La radioterapia se usa como tratamiento primario de los tumores hipofisarios o parasillares o, lo que es más frecuente, como coadyuvante de la cirugía o del tratamiento farmacológico. La localización precisa con MRI permite enfocar la radiación enfocada con megavoltaje, usando un acelerador lineal de alto voltaje con arqueado isocéntrico exacto de rotación. Un factor importante para la exactitud del campo radiado es que la posición de la cabeza del paciente sea la misma en las sucesivas sesiones y que se mantenga la inmovilidad absoluta de la cabeza. Se administra un total de <50 Gy (5 000 rad) en fracciones de 180 cGy (180 rad) a lo largo de seis semanas. La radiocirugía estereotáctica permite administrar una gran dosis única procedente de una fuente de cobalto-60 (bisturí gamma), un acelerador lineal o un ciclotrón. Por el momento, se desconocen los posibles efectos secundarios a largo plazo del bisturí gamma.

El papel de la radioterapia en el tratamiento de los tumores hipofisarios depende de múltiples factores, entre los que se encuentran la naturaleza del tumor, la edad del paciente y la disponibilidad de cirugía y radioterapia especializadas. Debido a que el comienzo de su acción es relativamente lento, la radioterapia suele reservarse para el tratamiento posoperatorio. Como coadyuvante de la cirugía, la radiación se usa para tratar el tumor residual e intentar impedir que crezca de nuevo. La radioterapia es el único método efectivo para eliminar cantidades significativas

de tejido tumoral residual en los tumores no funcionantes. Los tejidos de los tumores secretores de PRL, GH o ACTH pueden responder también al tratamiento farmacológico.

Efectos secundarios

A corto plazo, la radiación suele producir náuseas y vómitos transitorios. La alopecia y la pérdida de los sentidos del gusto y el olfato pueden ser más duraderas. En los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello o dirigida a la hipófisis es frecuente la insuficiencia de la síntesis de hormonas hipofisarias. Más de 50% de los enfermos presentan insuficiencia de GH, ACTH, TSH o gonadotropinas en los 10 años siguientes, por lo general como consecuencia de una lesión hipotalámica. Por tanto, tras la radioterapia es necesario dar seguimiento de por vida al paciente con determinaciones periódicas de la reserva hormonal de la hipófisis anterior. La lesión del nervio óptico con alteración de la visión por neuritis óptica afecta a alrededor del 2% de los pacientes tratados con radiación hipofisaria. Con las dosis que se administran actualmente, ≤2 Gy (200 rad) por sesión y dosis máxima <50 Gy (5 000 rad), la lesión de los pares craneales es rara. La nueva radioterapia estereotáctica podría reducir la lesión de las estructuras adyacentes. El riesgo acumulado de presentar un segundo tumor tras la radiación convencional es de 1.3% a los 10 años y de 1.9% a los 20 años.

Tratamiento MÉDICO

El tratamiento médico de los tumores hipofisarios es muy específico y depende del tipo de tumor. En los prolactinomas, el tratamiento de elección son los agonistas de la dopamina. En la acromegalia y en los tumores secretores de TSH están indicados los análogos de la somatostatina y, en ocasiones, los agonistas de la dopamina. Los tumores que secretan ACTH y los no funcionantes no suelen responder a la medicación y requieren cirugía, radioterapia, o ambas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prolactina

Síntesis

La PRL consta de 198 aminoácidos y su peso molecular es de 21 500 kDa; tiene débiles homologías con la GH y el lactógeno placentario humano (*human placental lactogen*, hPL), reflejo de la duplicación y divergencia de un gen precursor común GH-PRL-hPL en el cromosoma 6. La PRL se sintetiza en las células lactotropas, que constituyen el 20% de las que forman la hipófisis anterior. Las células lactotropas y somatotropas derivan de un precursor común del que puede originarse un tumor secretor de GH y PRL. Durante los dos últimos trimestres del embarazo y los primeros meses de la lactancia, las células lactotropas experimentan hiperplasia importante. Estos cambios adaptadores transitorios de la población lactotropa dependen del estímulo de los estrógenos.

Secreción

Los niveles séricos normales de PRL del adulto son de 10 a 25 μg/L en la mujer y de 10 a 20 μg/L en el varón. La secreción es pulsátil, con un pico máximo durante el sueño de movimientos oculares rápidos. Los niveles séricos máximos de PRL (hasta 30 μg/L) ocurren entre las 4:00 y las 6:00 horas. La vida media circulante de esta hormona es de unos 50 minutos.

La PRL es la única de las hormonas hipofisarias en la que el mecanismos de control central predominante es inhibitorio, reflejo de la supresión de la liberación de PRL mediada por la dopamina. Esta vía de regulación se pone de manifiesto por la hipersecreción espontánea de PRL que se produce tras la sección del tallo hipofisario, a menudo como consecuencia de lesiones ocupantes de espacio de la base del cráneo. Los receptores hipofisarios de dopamina del tipo 2 (D_2) median la inhibición de la PRL. La destrucción dirigida (gen desactivado) del receptor D_2 murino da por resultado hiperprolactinemia y proliferación de los lactotropos. Como se describe más adelante, los agonistas de la dopamina desempeñan una función central en el tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos.

La TRH (piro Glu-His-Pro-NH2) es un tripéptido hipotalámico que libera prolactina 15 a 30 min después de que se inyecta por vía intravenosa. No se conoce cuál es su importancia fisiológica en la regulación de la PRL y TRH, ya que, al parecer, su función principal está relacionada con la TSH (cap. 320). El *péptido intestinal vasoactivo* (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) también induce la liberación de PRL, mientras que los glucocorticoides y la hormona tiroidea inhiben su secreción.

Los niveles séricos de PRL aumentan tras el ejercicio, las comidas, las relaciones sexuales, las intervenciones quirúrgicas menores, la anestesia general, el infarto agudo de miocardio y otras formas

de estrés agudo. También se elevan de manera significativa (unas 10 veces) durante el embarazo y disminuyen rápidamente en las dos semanas siguientes al parto. Sin embargo, si se inicia la lactancia, los niveles basales de PRL permanecen elevados; la succión produce una estimulación refleja de los niveles de PRL que se mantiene durante 30 a 45 min. La succión de la mama activa las vías nerviosas aferentes en el hipotálamo que inducen la liberación de PRL. Con el tiempo, las respuestas inducidas por la succión disminuyen y los niveles de PRL entre las tomas vuelven a la normalidad.

Acción

El receptor de PRL es un miembro de la familia de receptores citocina de tipo I de la que también forman parte los receptores de GH y de interleucina (IL)-6. La unión con el ligando produce la dimerización del receptor seguida de una señalización intracelular medida por la vía de la cinasa Janus (*Janus kinase*, JAK), que fosforila componentes de la familia de transducción de la señal y activadores de la transcripción (*signal transduction and activators of transcription*, STAT). Las proteínas STAT pasan al núcleo donde actúan como factores de la transcripción sobre genes diana. En la mama, el epitelio lobuloalveolar prolifera en respuesta a la PRL, los lactógenos placentarios, el estrógeno, la progesterona y factores de crecimiento paracrinos locales.

La PRL actúa induciendo y manteniendo la producción de leche al mismo tiempo que reduce la función reproductora e inhibe el deseo sexual. Estas funciones van dirigidas a asegurar el mantenimiento de la lactancia materna y a hacer que no se vea interrumpida por un embarazo. La PRL inhibe la función reproductora en múltiples niveles, entre los que pueden citarse la supresión de la secreción de GnRH hipotalámica y de gonadotropinas hipofisarias, así como la alteración de la esteroidogénesis gonadal, tanto en las mujeres como en los varones. En el ovario, la PRL bloquea la foliculogénesis e inhibe la actividad aromatasa de las células de la granulosa, lo que determina hipoestrogenismo y anovulación. También tiene un efecto luteolítico, acortando o haciendo inadecuada la fase luteínica del ciclo menstrual. En los varones, la atenuación de la secreción de LH conduce a una reducción del nivel de testosterona y de la espermatogénesis. Estos cambios hormonales disminuyen la libido y reducen la fertilidad de los pacientes con hiperprolactinemia.

Hiperprolactinemia

Etiología

La hiperprolactinemia es el síndrome de hipersecreción hipofisaria más frecuente tanto en varones como en mujeres. Los adenomas hipofisarios secretores de PRL (prolactinomas) son la causa más frecuente de elevación de los niveles de PRL por encima de 100 μg/L (véase más adelante en este capítulo). Las elevaciones menos importantes pueden deberse a microprolactinomas, pero lo más frecuente es que sean secundarias a fármacos, compresión del tallo hipofisario, hipotiroidismo o insuficiencia renal (cuadro 318-8).

Cuadro 318-8. Etiología de la hiperprolactinemia[a]

I. Hipersecreción fisiológica
A. Embarazo
B. Lactancia
C. Estimulación de la pared del tórax
D. Sueño
E. Estrés
II. Lesión del hipotálamo o del tallo de la hipófisis
A. Tumores
1. Craneofaringioma
2. Extensión suprasillar de un tumor hipofisario
3. Meningioma
4. Disgerminoma
5. Metástasis
B. Silla vacía
C. Hipofisitis linfocítica
D. Adenoma con compresión del tallo
E. Granulomas
F. Quistes de Rathke
G. Radiación
H. Traumatismos
1. Sección del tallo hipofisario
2. Cirugía suprasillar
III. Hipersecreción hipofisaria
A. Prolactinoma
B. Acromegalia
IV. Trastornos generalizados
A. Insuficiencia renal crónica
B. Hipotiroidismo
C. Cirrosis
D. Seudoquistes
E. Convulsiones epilépticas
V. Hipersecreción inducida por fármacos
A. Bloqueadores del receptor de la dopamina
1. Fenotiazinas: clorpromazina, perfenazina
2. Butirofenonas: haloperidol
3. Tioxantenos

4. Metoclopramida
B. Inhibidores de la síntesis de dopamina
1. Metildopa alfa
C. Consumidores de catecolaminas
1. Reserpina
D. Opiáceos
E. Antagonistas H_2
1. Cimetidina, ranitidina
F. Imipraminas
1. Amitriptilina, amoxapina
G. Inhibidores de la recantación de serotonina
1. Fluoxetina
H. Antagonistas del calcio
1. Verapamilo
I. Hormonas
1. Estrógenos
2. Antiandrógenos

[a] Las hiperprolactinemias >100 μg/L se deben en casi todos los casos a adenoma, hipofisarios secretores de prolactina. Antes de proceder a un estudio detallado hay que excluir las causas fisiológicas, el hipotiroidismo y las hiperprolactinemias inducidas por fármacos.

El embarazo y la lactancia son causas fisiológicas importantes de hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia que acompaña al sueño vuelve a la normalidad en la hora siguiente al despertar. La estimulación del pezón y el orgasmo también producen un ascenso agudo de la PRL. La estimulación o los traumatismos de la pared del tórax (incluidos la cirugía torácica y el herpes zoster) despiertan el arco reflejo de la succión y provocan hiperprolactinemia. La insuficiencia renal crónica eleva las concentraciones de PRL por reducción de su eliminación periférica. El hipotiroidismo primario se asocia a una hiperprolactinemia leve, probablemente debida a hipersecreción de la hormona liberadora de tirotropina.

Las lesiones de la región hipotalámico-hipofisaria que alteran la síntesis hipotalámica de dopamina, la liberación de sustancias a los vasos portales o las respuestas lactotropas se acompañan de hiperprolactinemia. Por tanto, los tumores, los quistes, las enfermedades infiltrativas y las alteraciones secundarias a la radiación del hipotálamo determinan una elevación de los niveles de PRL generalmente a cifras de 30 a 100 μg/L. Los adenomas plurihormonales (incluidos los tumores secretores de GH y ACTH) pueden producir una hipersecreción directa de PRL. Los tumores hipofisarios clínicamente no funcionantes suelen provocar presión en el tallo e hiperprolactinemia.

La inhibición o alteración de la función del receptor dopaminérgico de causa farmacológica a menudo produce hiperprolactinemia (cuadro 318-8), como sucede con muchos antipsicóticos y antidepresivos. La

metildopa inhibe la síntesis de la dopamina y el verapamilo bloquea su liberación, por lo que ambos pueden provocar hiperprolactinemia. Los estrógenos, los antiandrógenos y la TRH son agentes hormonales que inducen la secreción de prolactina.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los síntomas fundamentales de la hiperprolactinemia en la mujer son amenorrea, galactorrea y esterilidad. Si la hiperprolactinemia se desarrolla antes de la menarquía, el resultado será una amenorrea primaria. Sin embargo, lo más frecuente es que aparezca en etapas posteriores de la vida y dé lugar a oligomenorrea y, en último término, a amenorrea. Si la hiperprolactinemia se mantiene, la densidad mineral ósea de las vértebras tiende a ser menor que la de las personas de la misma edad, sobre todo cuando coexiste con hipoestrogenemia acentuada. La galactorrea aparece en hasta el 80% de las pacientes hiperprolactinémicas. Aunque suele ser bilateral y espontánea, puede ser unilateral o surgir sólo tras la expresión manual. Las pacientes refieren también aumento de peso e hirsutismo leve.

En los varones con hiperprolactinemia, los síntomas iniciales habituales son disminución de la libido o pérdida de visión (por compresión del nervio óptico). La supresión de las gonadotropinas determina la disminución de testosterona, impotencia y oligospermia. La galactorrea verdadera es rara en los varones con hiperprolactinemia. Si el trastorno es muy prolongado, los efectos secundarios del hipogonadismo se harán evidentes, con osteopenia, reducción de la masa muscular y del crecimiento de la barba.

El diagnóstico de la hiperprolactinemia idiopática se establece excluyendo las causas conocidas de elevación de la PRL en el contexto de una MRI normal. Algunos de estos pacientes tienen microadenomas pequeños (alrededor de 2 mm) que la MRI no puede detectar.

Estudio de laboratorio

Para valorar la hipersecreción hay que determinar los niveles matutinos basales de PRL en ayunas (normales <20 μg/L). Como la secreción es pulsátil y algunos pacientes tienen niveles muy variables, cuando hay un alto índice de sospecha clínica conviene hacer varias determinaciones en distintas ocasiones. Pueden encontrarse resultados falsos tanto positivos como negativos. En los pacientes con niveles de PRL muy elevados (>1 000 μg/L), los resultados pueden ser menores debido a artefactos del análisis; para valorar con exactitud estos niveles tan elevados es necesario diluir la muestra. Los niveles falsamente elevados pueden deberse a formas agregadas de PRL circulante biológicamente inactivas (macroprolactinemia). Hay que excluir hipotiroidismo midiendo los niveles de TSH y tiroxina (T_4).

Tratamiento

El tratamiento de la hiperprolactinemia depende de su causa. Sin embargo, sea cual sea la etiología, el tratamiento debe ir dirigido a normalizar los niveles de PRL para aliviar sus efectos supresores de la función gonadal, detener la galactorrea y conservar la densidad mineral del hueso. Los agonistas de la dopamina son efectivos en muchos tipos distintos de hiperprolactinemia (véase "Tratamiento" para el "Prolactinoma", más adelante en este capítulo).

Si el paciente está tomando un medicamento que produce hiperprolactinemia, se retira el fármaco causal cuando es posible. En los pacientes psiquiátricos que necesitan tomar neurolépticos, el ajuste de

la posología o la adición de un agonista de la dopamina pueden ayudar a restablecer la normoprolactinemia y a aliviar los síntomas relacionados con el aparato reproductor. No obstante, los agonistas de la dopamina agravan a veces el cuadro psiquiátrico subyacente, sobre todo cuando se administran dosis altas. La hiperprolactinemia de los pacientes hipotiroideos suele ceder cuando reciben un tratamiento restitutivo adecuado con hormona tiroidea y lo mismo sucede en los pacientes dializados cuando se procede al trasplante renal. La extirpación de las lesiones tumorales hipotalámicas o sillares puede curar la hiperprolactinemia debida a la caída del tono de dopamina. Las enfermedades granulomatosas rara vez responden a la administración de glucocorticoides. En los enfermos con lesiones hipotalámicas irreversibles no está justificado tratamiento alguno. Hasta en el 30% de los enfermos con hiperprolactinemia, con o sin microadenomas hipofisarios visibles, el cuadro cede de manera espontánea.

Galactorrea

La *galactorrea*, o excreción inapropiada de líquido que contiene leche por la mama, se considera anormal si persiste durante más de seis meses después del parto o de haber interrumpido el amamantamiento. La galactorrea posparto acompañada de amenorrea es un trastorno que se corrige por sí solo y que suele acompañarse de elevación moderada de las concentraciones de PRL. Puede ocurrir de manera espontánea o presentarse al comprimir el pezón. Tanto en varones como en mujeres, el líquido excretado en caso de galactorrea puede variar en color y consistencia (transparente, lechoso o sanguinolento) y producirse en uno o ambos lados. Está indicada la mamografía o el ultrasonido cuando el líquido es sanguinolento (sobre todo si proviene de un solo conducto), pues su causa podría ser cáncer de mama. La galactorrea se acompaña a menudo de hiperprolactinemia originada por cualquiera de los trastornos que se mencionan en el cuadro 318-8. La tercera parte de los casos de acromegalia se acompaña de galactorrea. El tratamiento de la galactorrea es el del trastorno subyacente (p. ej., reemplazar la T_4 en caso de hipotiroidismo, interrumpir la medicación que se está recibiendo, tratar los prolactinomas).

Prolactinoma

Etiología y prevalencia

Los tumores que se originan en las células lactotropas constituyen alrededor de la mitad de todos los tumores hipofisarios funcionantes y su incidencia anual es de alrededor de tres por 100 000 habitantes. También se observan tumores mixtos que secretan combinaciones de GH y PRL, ACTH y PRL y, en raras ocasiones, TSH y PRL. Estos tumores plurihormonales suelen reconocerse con ayuda de la inmunohistoquímica, sin que existan manifestaciones clínicas evidentes secundarias a la producción de otras hormonas. Los microadenomas son <1 cm de diámetro y no suelen infiltrar la región parasillar. Los macroadenomas miden >1 cm de diámetro, son localmente infiltrantes y pueden comprimir las estructuras adyacentes. La proporción entre mujeres y varones de los microprolactinomas es de 20:1, mientras que en el caso de los macroadenomas es de 1:1. Suele existir una proporción directa entre el tamaño del tumor y las concentraciones de PRL; los valores >100 μg/L suelen corresponder a macroadenomas. En el momento de la presentación, los tumores tienden a ser mayores en los varones que en las mujeres, posiblemente debido a que las manifestaciones de hipogonadismo son menos

evidentes en aquéllos. Los niveles de PRL tienden a permanecer estables en la mayoría de los pacientes, gracias al lento crecimiento de estos tumores. Con el tiempo, alrededor del 5% de los microadenomas avanzan a macroadenomas. En el 30% de los primeros, la hiperprolactinemia cede de manera espontánea.

Presentación y diagnóstico

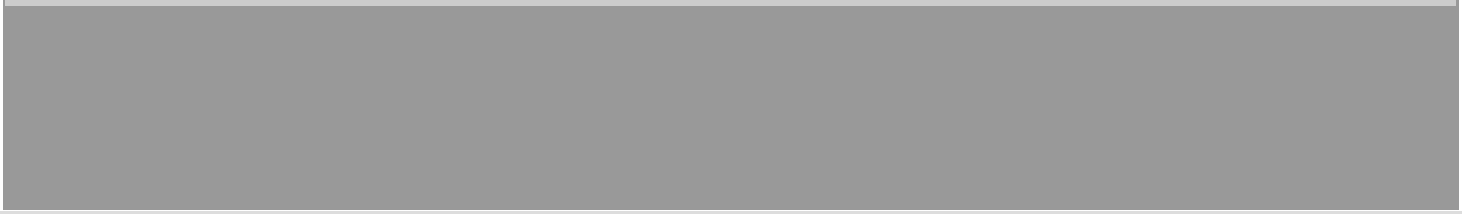
En las mujeres, estos tumores suelen manifestarse con amenorrea, esterilidad y galactorrea. Los tumores que se extienden más allá de la silla pueden producir defectos del campo visual u otros efectos secundarios al efecto de masa. En los varones suelen manifestarse con impotencia, pérdida de libido, esterilidad o signos de compresión del SNC como cefaleas y defectos visuales. Una vez excluidas las causas de hiperprolactinemia de tipo fisiológico y farmacológicos conocidas (cuadro 318-8), se considerará probable el diagnóstico de prolactinoma si el nivel de PRL es superior a 100 μg/L. Los niveles <100 μg/L pueden deberse a microadenomas, a otras lesiones de la silla turca que disminuyan la inhibición de la dopamina o a causas no neoplásicas de hiperprolactinemia. Por ello, en todos los pacientes con elevación de la PRL debe hacerse una MRI. Es importante recordar que la hiperprolactinemia secundaria a efectos de masa de lesiones no lactotropas se corrige también administrando agonistas de la dopamina. Por tanto, la supresión de la PRL con agonistas de la dopamina no indica necesariamente que la lesión sea un prolactinoma.

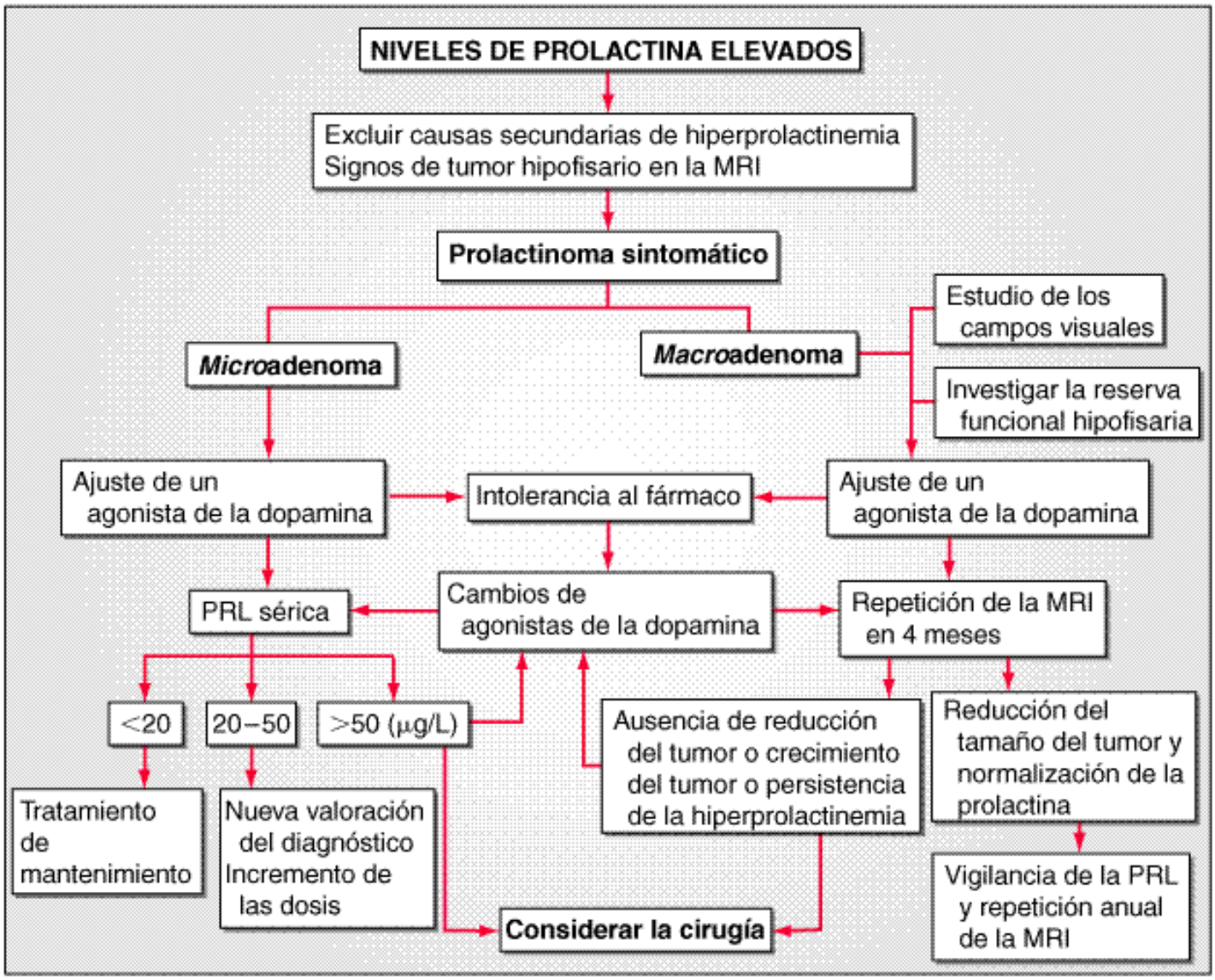
Tratamiento

Como los microadenomas rara vez se convierten en macroadenomas, quizá no sea necesario tratarlos si no se desea la fertilidad. Para evitar la osteopenia y otras consecuencias del hipoestrogenismo, está indicada la administración de estrógenos, lo que no parece que aumente el riesgo de que el tumor crezca. Hay que vigilar a estos pacientes con mediciones seriadas y periódicas de la PRL y con resonancia magnética.

En los microadenomas sintomáticos, los objetivos terapéuticos consisten en controlar la hiperprolactinemia, reducir el tamaño del tumor, restablecer el ciclo menstrual y la fertilidad y mejorar la galactorrea. Los agonistas de la dopamina deben titularse para lograr la máxima supresión de PRL y el restablecimiento de la función reproductora (fig. 318-6). La normalización del nivel de PRL no garantiza que el tamaño del tumor haya disminuido. Sin embargo, cuando los niveles de la hormona no disminuyen, es raro que lo haya hecho el tamaño del tumor. En cuanto a los macroadenomas, antes de iniciar la administración de agonistas de la dopamina hay que explorar cuidadosamente los campos visuales. La medición de la concentración de PRL y la MRI se repiten a intervalos de seis a 12 meses hasta que el tumor se reduzca y, a partir de ese momento, cada año hasta alcanzar la reducción total del tamaño tumoral.

FIGURA 318-6.





Tratamiento del prolactinoma. (MRI, resonancia magnética; PRL, prolactina.)

Tratamiento médico

Los agonistas orales de la dopamina (cabergolina o bromocriptina) son la clave del tratamiento de los pacientes con microprolactinomas o macroprolactinomas. Estos fármacos inhiben la secreción y la síntesis de PRL y la proliferación de las células lactotropas. Cerca de 20% de quienes padecen prolactinoma son resistentes al tratamiento dopaminérgico; pueden tener disminuidos el número de receptores de D_2 de la dopamina o algún defecto en la vía después de éstos. No se han informado mutaciones en el gen receptor D_2 en la hipófisis.

Cabergolina

Derivada de la ergolina, la cabergolina es un agonista de la dopamina de acción prolongada que tiene gran afinidad por el receptor D_2. Este fármaco suprime con eficacia a la PRL durante más de 14 días después de una dosis oral única, e induce encogimiento del prolactinoma en casi todos los pacientes. La cabergolina (0.5 a 1.0 mg dos veces a la semana) logra normalizar la concentración de prolactina y la función gonadal en cerca de 80% de los pacientes con microadenomas; la galactorrea mejora o se resuelve en cerca de 90% de ellos. Esta medicación normaliza la PRL y encoge a los macroadenomas en aproximadamente 70% de los casos. Los síntomas por ocupación de espacio, entre ellos cefaleas y

trastornos visuales, generalmente mejoran de manera impresionante unos cuantos días después de iniciar la administración de cabergolina; la mejoría de la función sexual suele requerir varias semanas de tratamiento, pero puede ocurrir antes que se hayan normalizado las concentraciones de prolactina. La interrupción del fármaco suele ir seguida por hiperprolactinemia recurrente y crecimiento del tumor, con el riesgo de trastornos visuales. Después de que se han normalizado las concentraciones de PRL, la cabergolina se mantiene en la dosis más baja posible. Después del tratamiento prolongado con agonistas de la dopamina, en cerca de 5% de los pacientes la hiperprolactinemia se resuelve sin recurrencias a la interrupción del fármaco. La cabergolina también puede ser útil en pacientes resistentes a la bromocriptina y provoca menos efectos adversos y reacciones de intolerancia.

Bromocriptina

El alcaloide del cornezuelo del centeno, mesilato de bromocriptina es un agonista del receptor de dopamina que suprime la secreción de prolactina. Como su acción es breve, es el preferido cuando la paciente desea embarazarse. En los casos de microadenomas el fármaco normaliza con rapidez las concentraciones séricas de prolactina hasta en 70% de los casos, disminuye el tamaño del tumor y restablece la función gonadal. En 70% de las personas con macroadenomas, las concentraciones de prolactina también se normalizan y en 40% de ellas se logra una reducción ≥50% en el tamaño del tumor.

El tratamiento se inicia administrando una dosis baja (0.625 a 1.25 mg) al acostarse, con un tentempié; a continuación se incrementa de manera gradual la posología. La mayor parte de los casos se controlan satisfactoriamente con una dosis diaria ≤7.5 mg (2.5 mg tres veces al día).

Alrededor del 25% de los pacientes sufren náuseas, vómitos e hipotensión postural con vahídos al tomar la primera dosis y estos síntomas persisten en algunos casos.

Otros agonistas de la dopamina

Entre ellos se encuentran el *mesilato de pergolida*, un derivado del cornezuelo del centeno con propiedades dopaminérgicas, la *lisurida*, también derivado ergotamínico, y la *quinagolida* (CV 205-502, Norprolac) un agonista de la dopamina no ergotamínico con actividad específica sobre el receptor D_2.

Efectos adversos

Los efectos adversos de los agonistas de la dopamina consisten en estreñimiento, congestión nasal, boca seca, pesadillas, insomnio y vértigo; la reducción de la posología suele resolver estos problemas. Cerca de 15% de los pacientes no toleran la bromocriptina administrada por vía oral; en estos casos es posible que el dostinex sea mejor tolerado. Con frecuencia la bromocriptina administrada por vía vaginal es eficaz. Se han informado alucinaciones auditivas, delirio y cambios del humor hasta en 5% de los enfermos, que pueden deberse a las propiedades agonistas de la dopamina o al derivado del ácido lisérgico de estos compuestos. En raras ocasiones se ha informado de leucopenia, trombocitopenia, fibrosis pleural, arritmias cardíacas y hepatitis provocadas por este fármaco.

Cirugía

Las indicaciones para la extirpación quirúrgica son la resistencia o la intolerancia a la dopamina y la presencia de un macroadenoma infiltrante que provoca alteraciones visuales y no responde con rapidez

al tratamiento farmacológico. Tras la extirpación quirúrgica, se logra la reducción inicial de la PRL en el 70% de los casos, pero sólo en el 30% de ellos se consigue una ablación satisfactoria. Sin embargo, los estudios de seguimiento revelan que la hiperprolactinemia recidiva en el año siguiente a la intervención en 20% de los pacientes; la recidiva a largo plazo de los macroadenomas superan el 50%. En los prolactinomas, la radioterapia se reserva para los pacientes con tumores agresivos que no responden a los agonistas de la dopamina administrados en las dosis máximas toleradas, a la cirugía o a ambos.

Embarazo

La hipófisis aumenta de tamaño durante la gestación debido a los efectos estimulantes de los estrógenos y quizá a los de otros factores de crecimiento. El 5% de los microadenomas aumentan de tamaño de forma significativa, porcentaje que se eleva a 15 o 30% en el caso de los macroadenomas. Durante más de 25 años, se ha usado la bromocriptina para restablecer la fertilidad de las mujeres con hiperprolactinemia, sin que se hayan descrito efectos teratógenos. Sin embargo, la mayoría de los autores recomiendan estrategias para hacer que la exposición al fármaco del feto sea mínima. Las mujeres que toman bromocriptina y desean el embarazo deben usar anticoncepción mecánica durante tres ciclos menstruales regulares para preparar el momento de la concepción. Cuando se confirma el embarazo, debe interrumpirse el uso de la bromocriptina y se procede a hacer determinaciones seriadas de los niveles de PRL, sobre todo en caso de aparición de cefaleas o síntomas visuales. En las pacientes con macroadenomas se recomienda hacer estudios regulares del campo visual y, si se detecta crecimiento del tumor, reanudar la administración del fármaco. Aunque la MRI de la hipófisis parece ser segura durante el embarazo, debe reservarse para las pacientes sintomáticas con cefaleas o defectos del campo visual graves. Como alternativa, en caso de amenaza para la visión puede recurrirse a la descompresión quirúrgica. Aunque existen pruebas convincentes que respaldan la eficacia y la seguridad relativa de la fertilidad facilitada por la bromocriptina, es necesario advertir a las pacientes acerca de los posibles efectos nocivos desconocidos y del riesgo de que el tumor crezca durante la gestación. Como la cabergolina es un fármaco de acción prolongada con afinidad elevada por el receptor D_2, no ha sido aprobado para las pacientes con estos adenomas que desean embarazarse.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hormona del crecimiento

Síntesis

La hormona del crecimiento (GH) es la hormona más abundante de la hipófisis anterior y se expresa ya desde el principio de la vida fetal (en la octava semana de la gestación). Las células somatotropas secretoras de GH constituyen el 50% de la población celular total de la hipófisis anterior. Las células mamosomatotropas, que coexpresan PRL y GH, pueden identificarse con técnicas inmunohistoquímicas dobles. El desarrollo somatotropo y la transcripción de GH dependen de la expresión del factor de transcripción nuclear Pit-1 específico de la célula. En el cromosoma 17q22 existen cinco genes distintos codificadores de la GH u otras proteínas parecidas. El gen GH hipofisario (*hGH-N*) produce dos cortes distintos que generan una GH de 22 kDa (191 aminoácidos) y otra menos abundante, de 20 kDa, con actividad biológica similar. Las células del sincitiotrofoblasto placentario expresan un gen GH variante (*hGH-V*); distintos miembros del grupo de genes expresan una hormona relacionada, la somatotropina coriónica humana (*human chorionic somatotropin*, HCS).

Secreción

La secreción de GH está controlada por complejos factores hipotalámicos y periféricos. La *GHRH* es un péptido hipotalámico de 44 aminoácidos que estimula la síntesis y la liberación de GH. La gherelina, o péptido octonoilado derivado de la mucosa gástrica, al igual que los agonistas sintéticos del receptor *GHRP* estimulan a la GHRH y también estimula directamente la liberación de GH. La *somatostatina* [factor inhibidor de liberación de somatotropina (*somatotropin-release inhibiting factor*, SRIF)] se sintetiza en el área preóptica medial del hipotálamo e inhibe la secreción de GH. La secreción de GHRH se hace en picos separados que provocan la liberación pulsátil de GH, mientras que la SRIF establece el tono basal de GH. La SRIF también se expresa en muchos tejidos extrahipotalámicos como el SNC, el aparato digestivo y el páncreas, donde actúa asimismo inhibiendo la secreción hormonal. El *IGF-I*, la hormona periférica diana de la GH, produce inhibición por retroalimentación; los estrógenos inducen la secreción de GH, mientras que el exceso de glucocorticoides inhibe su liberación.

Los receptores de superficie situados sobre el somatotropo regulan la síntesis y la secreción de GH. El receptor de GHRH es un receptor acoplado a la proteína G (*G protein-coupled receptor*, GPCR) que efectúa su función de señales por la vía intracelular del AMP cíclico. La activación de este receptor estimula la proliferación de las células somatotrópicas así como la producción de la hormona. Las mutaciones inactivadoras del receptor de GHRH producen enanismo evidente (véase más adelante en este capítulo). En el hipotálamo y la hipófisis se expresa un receptor definido para la gherelina, un secretagogo de la GH derivado de la mucosa gástrica. La somatostatina se fija a cinco subtipos distintos de receptor (SSTR1 a

SSTR5); los subtipos SSTR2 a SSTR5 suprimen de manera preferencial la secreción de la GH (y de la hormona estimulante del tiroides).

La secreción de GH es pulsátil y los niveles máximos se alcanzan por la noche, por lo general al comienzo del sueño. La secreción de GH disminuye mucho con la edad, de manera que su producción en las edades medianas de la vida equivale a alrededor del 15% de la que existe durante la pubertad. Estos cambios son paralelos a la disminución de la masa muscular magra relacionada con la edad. La secreción de GH es también menor en las personas obesas, aunque los niveles de IGF-I se conservan, lo que indica un cambio del punto de referencia para el control por retroalimentación. En la hora siguiente al comienzo del sueño profundo y también después del ejercicio, el estrés físico, los traumatismos y durante la sepsis, los niveles de GH ascienden. La secreción total de GH en 24 h es mayor en las mujeres y aumenta con la administración de estrógenos. Con los análisis utilizados en la práctica clínica habitual, las mediciones aleatorias de GH no consiguen detectarla en alrededor del 50% de las muestras tomadas durante el día en las personas sanas y es indetectable en la mayoría de los obesos y ancianos. Por tanto, las determinaciones únicas aleatorias de GH no permiten distinguir entre los pacientes con deficiencia de GH y las personas sanas.

La secreción de GH depende en gran medida de factores nutritivos. Con los nuevos análisis ultrasensibles de quimioluminiscencia, cuya sensibilidad es de 0.002 μg/L, puede demostrarse que una sobrecarga de glucosa inhibe la secreción de GH a <0.7 μg/L en la mujer y a <0.07 mg/L en el varón. En la malnutrición crónica y el ayuno prolongado, aumentan la frecuencia de las pulsaciones y la amplitud de los valores máximos. Las comidas abundantes en proteínas estimulan la secreción de GH y lo mismo hace la L-arginina. La dopamina y la apomorfina (un agonista del receptor de dopamina), así como las vías adrenérgicas alfa, estimulan la secreción de GH. El bloqueo adrenérgico beta induce la GH basal y potencia su liberación por acción de la GHRH y la insulina.

Acción

El patrón de secreción de GH puede afectar las reacciones de los tejidos. La mayor pulsatilidad de la hormona observada en los varones en comparación con la secreción relativamente continua de las mujeres podría ser un determinante biológico importante del crecimiento lineal y de la inducción de las enzimas hepáticas.

El receptor periférico de GH, una proteína de 70 kDa, tiene homologías estructurales con la superfamilia citocina/hematopoyetina. Un fragmento del dominio extracelular del receptor genera una proteína de unión a la GH soluble (*GH binding protein*, GHBP) que establece interacciones con la GH en la circulación. El hígado es el órgano con mayor número de receptores de GH. La fijación de GH induce dimerización del receptor seguida por señales por la vía de JAK/STAT. Las proteínas STAT activadas pasan al núcleo, donde modulan la expresión de los genes diana regulados por la GH. Los análogos de la GH que se unen al receptor, pero que no pueden inducir la dimerización de éste, son potentes antagonistas de la acción de la GH que están siendo investigados para su posible uso en el tratamiento de la acromegalia y de la microangiopatía diabética.

La GH induce la síntesis proteínica y la retención de nitrógeno y altera la tolerancia a la glucosa, oponiéndose a la acción de la insulina. También estimula la lipólisis a través del incremento de los niveles de ácidos grasos circulantes, reduciendo la grasa epiploica y favoreciendo la producción de masa corporal

magra. La hormona estimula la retención de sodio, potasio y agua, y eleva los niveles séricos de fosfato inorgánico. El crecimiento lineal del hueso se debe a complejas acciones hormonales de los factores de crecimiento, entre los que se encuentra IGF-I. La GH estimula la diferenciación precondrocítica epifisaria. Estas células precursoras producen IGF-I de forma local, al mismo tiempo que responden a él.

Factores de crecimiento similar a la insulina

Aunque la GH ejerce efectos directos en los tejidos efectores, muchas de sus acciones fisiológicas se llevan a cabo de forma indirecta a través de IGF-I, un potente factor de crecimiento y diferenciación. La fuente más importante del IGF-I circulante es el hígado. El IGF-I de los tejidos periféricos ejerce acciones paracrinas locales que parecen tanto dependientes como independientes de la GH. Por tanto, la administración de esta última aumenta las concentraciones circulantes de IGF-I y, al mismo tiempo, estimula su expresión en muchos tejidos.

Tanto el IGF-I como el II se unen con gran afinidad a una de seis proteínas de unión al IGF circulantes (*IGF-binding proteins*, IGFBP) que regulan la bioactividad de ambos. Los niveles de IGFBP3 dependen de la GH y esta proteína actúa como transportador principal del IGF-I circulante. La deficiencia de GH y la malnutrición se acompañan de niveles bajos de IGFBP3. La IGFBP1 y la IGFBP2 regulan la acción local de los IGF en los tejidos, pero no se unen en cantidad apreciable al IGF-I circulante.

Las concentraciones séricas de IGF-I dependen en gran medida de distintos factores fisiológicos. Sus niveles aumentan durante la pubertad hasta alcanzar valores máximos a los 16 años, para después declinar en más del 80% durante el proceso de envejecimiento. Las concentraciones de IGF-I son más altas en las mujeres que en los varones. Como la GH es el determinante principal de la síntesis hepática de IGF-I, las alteraciones de su síntesis o de su acción (p. ej., insuficiencia hipofisaria, defecto del receptor de GHRH o defecto del receptor de GH) provocan el descenso de los niveles de IGF-I. Los estados hipocalóricos se relacionan con resistencia a la GH y sus niveles son bajos en la caquexia, la malnutrición y la sepsis. En la acromegalia, los niveles de IGF-I son siempre altos y reflejan una relación logarítmica lineal con las concentraciones de hormona del crecimiento.

Fisiología del IGF-I

Aunque el IGF-I no es un fármaco aprobado aún, los estudios de investigación proporcionan información sobre sus efectos fisiológicos. El IGF-I inyectado (100 µg/kg) induce hipoglucemia y las dosis más bajas mejoran la sensibilidad a la insulina en pacientes diabéticos con resistencia grave a esta hormona. En sujetos caquécticos, la administración de una solución IV de IGF-I (12 µg/kg/h) incrementa la retención de nitrógeno y disminuye la concentración de colesterol. Las inyecciones subcutáneas de IGF-I a largo plazo ejercen un efecto anabólico notable con incremento de la síntesis de proteínas. Aunque se inducen los marcadores de formación de hueso, el IGF-I también estimula el recambio de hueso.

Los efectos adversos del IGF-I dependen de la dosis; la sobredosis causa hipoglucemia, hipotensión, retención de líquidos, dolor en la articulación temporomaxilar y aumento de la presión intracraneal, efectos todos reversibles. Se ha informado la ocurrencia de necrosis avascular de la cabeza femoral. El exceso crónico de IGF-I podría dar por resultado manifestaciones de acromegalia.

Trastornos del crecimiento y el desarrollo

Maduración esquelética y crecimiento somático

La actividad de la placa de crecimiento del hueso depende de diversos estímulos hormonales como los de GH, IGF-I, esteroides sexuales, hormonas tiroideas, factores paracrinos del crecimiento y citocinas. El proceso promotor del crecimiento requiere también energía calórica, aminoácidos, vitaminas y oligoelementos, y consume cerca de 10% de la energía producida normalmente. La malnutrición trastorna la actividad de los condrocitos y reduce las concentraciones circulantes de IGF-I y proteínas de unión al IGF tipo 3.

Existe retraso de la *edad ósea* en todas las formas de deficiencia verdadera de GH o de defectos de su receptor que reducen la acción de ésta. En raras ocasiones, el exceso de GH acelera el crecimiento, sobre todo en casos de retraso de la edad ósea con hipogonadismo concomitante. La deficiencia de hormona tiroidea retrasa la edad ósea. Por tanto, el hipotiroidismo congénito o adquirido provoca crecimiento insuficiente que puede corregirse parcialmente administrando hormona tiroidea (cap. 320). La elevación puberal de los esteroides sexuales (sobre todo de los estrógenos) induce al eje GHRH-GH-IGF-I, al tiempo que estimula directamente el crecimiento epifisario. Los estrógenos en dosis altas pueden acelerar el cierre de las epífisis. Una mutación del receptor alfa de estrógenos evita el cierre epifisario, lo que confirma el importante papel desempeñado por esta vía en la maduración del hueso. Varias entidades patológicas relacionadas con elevación de los niveles de esteroides sexuales como pubertad precoz, exposición a andrógenos (exógenos o endógenos), hiperplasia suprarrenal congénita y obesidad, aceleran la maduración ósea. Por tanto, los niños con estos trastornos presentan un crecimiento precoz acelerado que, sin embargo, acaba en una talla final corta. Al contrario que los esteroides sexuales, el exceso de glucocorticoides inhibe el crecimiento lineal.

La velocidad de crecimiento óseo lineal es muy alta en la lactancia, época en la que depende de la hipófisis. Al final de la infancia, la velocidad media de crecimiento es de unos 6 cm/año y suele seguir los límites del gráfico normalizado de centiles. La máxima velocidad de crecimiento ocurre en la parte media de la pubertad, cuando la edad ósea es de 12 (niñas) o de 13 años (niños). El desarrollo sexual secundario se relaciona con la elevación de los esteroides sexuales, que provocan el cierre progresivo de las placas de crecimiento epifisarias.

La *talla corta* puede ser consecuencia de defectos constitutivos intrínsecos del crecimiento o de factores extrínsecos adquiridos que lo alteran. En general, el retraso en la edad ósea de un niño con talla corta indica un trastorno hormonal o generalizado, pero una edad ósea normal en un niño de talla corta es más probable que se deba a displasia del cartílago o trastorno de la placa de crecimiento de origen genético (cap. 342).

Deficiencia de GH en niños

Deficiencia de GH

La deficiencia aislada de GH se caracteriza por estatura corta, micropene, aumento de la grasa corporal, voz de timbre alto y tendencia a la hipoglucemia. Se observan modos familiares de herencia en una tercera parte de los individuos, que pueden ser autosómicos dominantes, autosómicos recesivos o ligados al cromosoma X. Cerca de 10% de los niños con deficiencia de GH tienen mutaciones del gen *GH-N*, entre ellas supresiones génicas y gran variedad de mutaciones de punto. Las mutaciones en los factores de transcripción Pit-1 y Prop-1, que controlan el desarrollo de los somatotropos, producen deficiencia de GH junto con otras deficiencias de hormonas hipofisarias, que quizá se manifiesten solamente durante la edad

adulta. El diagnóstico de *deficiencia idiopática de GH* (*idiopathic GH deficiency*, IGHD) se establece después de haber excluido los defectos moleculares conocidos.

Mutaciones en el receptor de GHRH

Las mutaciones recesivas del receptor de GHRH en sujetos con enanismo proporcionado grave se acompañan de concentraciones basales de GH bajas que no aumentan con la administración de GHRH, GHRP o hipoglucemia inducida por insulina. El síndrome ejemplifica la importancia del receptor de GHRH en la proliferación de las células somatotropas y su reactividad a las hormonas.

Insensibilidad a la hormona del crecimiento

Ésta se debe a defectos de la estructura o de la emisión de señales del receptor de GH. Las mutaciones homocigotas o heterocigotas del receptor de GH se acompañan de insensibilidad parcial o completa a la hormona y falla del crecimiento (*síndrome de Laron*). El diagnóstico se basa en concentraciones normales o elevadas de GH, con disminución de la GHBP circulante y concentraciones bajas de IGF-I. Muy rara vez se encuentran también defectos del IGF-I, su receptor o las señales de este factor.

Talla corta de causa nutricional

Las causas secundarias de la supresión de la función del receptor de GH son privación y malnutrición calóricas, diabetes incontrolada e insuficiencia renal crónica. Estos trastornos estimulan, además, la producción de citocinas proinflamatorias, que pueden bloquear la transducción de señales mediada por la GH. Los niños con estos trastornos manifiestan de manera característica los aspectos de la talla corta adquirida con elevación de la GH y concentraciones bajas de IGF-I. En casos raros, los anticuerpos contra el receptor de GH circulantes producen insensibilidad periférica a esta hormona.

Talla corta de causa psicosocial

La carencia emocional y social puede dar lugar a detención del crecimiento acompañado de retraso del lenguaje, hiperfagia discordante y atenuación de la respuesta a la administración de GH. Un ambiente adecuado restablece la velocidad de crecimiento.

Presentación y diagnóstico

En la práctica médica es frecuente encontrarse con casos de talla corta; la decisión de someter a estos niños a estudios requiere de juicio clínico e información completa sobre su crecimiento y desarrollo y antecedentes familiares. La estatura corta debe valorarse concienzudamente si la talla del paciente está a más de tres desviaciones estándar por debajo de la media para la edad, o si el crecimiento se ha desacelerado. La maduración esquelética se valora mejor midiendo la edad ósea radiológica, que se basa primordialmente en el grado de fusión de la placa de crecimiento. La talla final se puede predecir por medio de escalas estandarizadas (de Bayley-Pinneau o de Tanner-Whitehouse) o estimarse al añadir a la talla media de los padres 6.5 cm (varones) o restar de ésta 6.5 cm (mujeres).

Investigación de laboratorio

Como la secreción de GH es pulsátil, su deficiencia se mide mejor mediante examen de la reacción a estímulos como ejercicio, hipoglucemia inducida por insulina y otras pruebas farmacológicas que aumentan normalmente la concentración de GH a más de 7 μg/L en niños. Las mediciones de la GH al azar no permiten distinguir entre los niños normales y los que experimentan deficiencia verdadera de GH. Se debe

garantizar la restitución adecuada de hormonas suprarrenales y tiroideas antes de efectuar las pruebas. La comparación entre las concentraciones de IGF-I del paciente con las normales para su edad y género no son suficientemente sensibles o específicas para establecer el diagnóstico, pero son útiles para confirmar la deficiencia de GH. El estudio de MRI puede revelar lesiones hipofisarias que ocupan espacio o defectos estructurales.

Tratamiento

El tratamiento restitutivo con GH recombinante (0.02 a 0.05 mg/kg/día por vía subcutánea) restablece una velocidad de crecimiento de unos 10 cm/año en los niños con deficiencia de GH. Si se comprueba una deficiencia hipofisaria, será preciso corregir los otros déficit hormonales, sobre todo los de los esteroides suprarrenales. La administración de GH también acelera moderadamente la velocidad de crecimiento en las pacientes con síndrome de Turner o con insuficiencia renal crónica.

En la insensibilidad a la GH con retraso del crecimiento debido a mutaciones del receptor de la hormona, el tratamiento con IGF-I evita al receptor de GH defectuoso. Con él se han mantenido velocidades de crecimiento durante años, de forma que se augura que con este tratamiento podrán alcanzarse tallas normales de adulto en este grupo de pacientes.

Deficiencia de GH en el adulto

Este trastorno suele deberse a una lesión hipotalámica o de las células somatotropas de la hipófisis. La deficiencia hormonal hipofisaria adquirida sigue un patrón secuencial típico, en el que la pérdida de la reserva adecuada de GH anuncia los posteriores déficit de otras hormonas. El orden de secuencia de la pérdida hormonal suele ser GH → FSH/LH → TSH → hormona adrenocorticotrópica.

Presentación y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de GH en el adulto (*adult GH deficiency*, AGHD) consisten en cambios de la composición del organismo, del metabolismo de los lípidos y de la calidad de vida, junto con alteraciones funcionales cardiovasculares (cuadro 318-9). Los cambios de la composición del organismo son frecuentes y consisten en reducción de la masa corporal magra, incremento de la masa grasa con depósito selectivo de grasa visceral intraabdominal y aumento del índice cintura:cadera. También pueden encontrarse hiperlipidemia, disfunción ventricular izquierda, hipertensión y ascenso de los niveles plasmáticos de fibrinógeno. El contenido mineral del hueso disminuye, con lo que aumenta la incidencia de fracturas. Los pacientes pueden experimentar retraimiento, depresión y dificultad para mantener un trabajo remunerado. La tasa de mortalidad del hipopituitarismo del adulto es tres veces superior a la de los controles de la misma edad y sexo, lo que podría deberse a la deficiencia de hormona del crecimiento.

Cuadro 318-9. Características de la deficiencia de hormona del crecimiento en el adulto

Clínicas
Alteración de la calidad de vida
Disminución de la energía y la actividad
Disminución de la capacidad de concentración
Baja autoestima
Retraimiento social
Cambios de la composición del organismo
Aumento de la masa grasa corporal
Depósito central de la grasa
Aumento del índice cintura-cadera
Disminución de la masa corporal magra
Disminución de la capacidad de esfuerzo
Disminución de la captación máxima de O_2
Alteración de la función cardíaca
Reducción de la masa muscular
Factores de riesgo cardiovascular
Alteración de la estructura y función cardíacas
Perfil lipídico anormal
Descenso de la actividad fibrinolítica
Ateroesclerosis
Obesidad epiploica
Estudios de imagen
Hipófisis: tumor o lesión estructural
Hueso: disminución de la densidad mineral ósea
Abdomen: exceso de grasa epiploica
Laboratorio
Respuesta de GH <3 ng/ml
IGF-I e IGFBP3 bajos o normales
Elevación del colesterol-LDL
Puede haber deficiencias concomitantes de gonadotropinas, TSH o ACTH

Nota: LDL, lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*); véanse otras abreviaturas en el texto.

Estudios de laboratorio

La AGHD es rara y, teniendo en cuenta el carácter inespecífico de los síntomas clínicos que produce, es necesario seleccionar cuidadosamente con criterios muy bien definidos a los pacientes en los que están indicados los estudios diagnósticos. Con pocas excepciones, éstos deben restringirse a enfermos que presenten los siguientes factores predisponentes: 1) cirugía hipofisaria, 2) tumores o granulomas

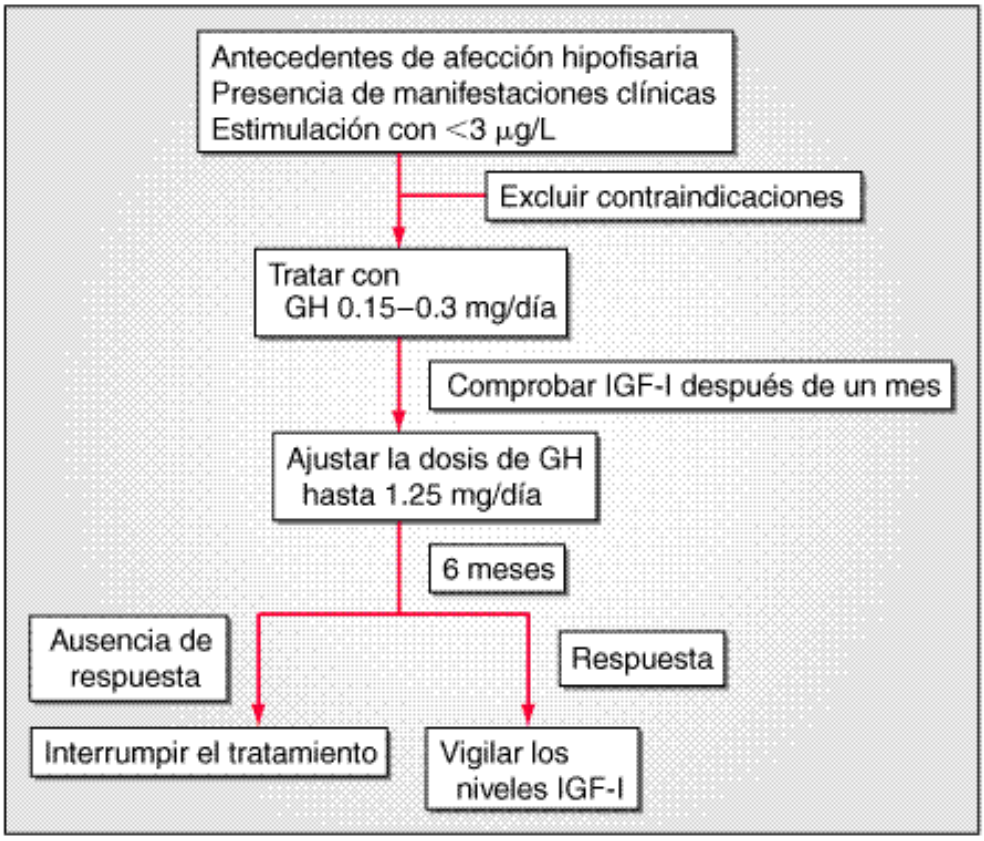
hipofisarios o hipotalámicos, 3) radiación craneal, 4) signos radiológicos de lesión hipofisaria, 5) necesidad de aporte de GH durante la infancia o, aunque más rara vez, 6) nivel de IGF-I inexplicablemente bajo con respecto a los testigos de la misma edad y sexo. La transición a la vida adulta de los adolescentes deficitarios en GH requiere un nuevo estudio para confirmar la deficiencia de la hormona en el adulto. Hasta 20% de los pacientes tratados por deficiencia de GH de comienzo en la infancia tienen niveles hormonales suficientes cuando se repite el estudio en la vida adulta.

Una proporción significativa (alrededor del 25%) de los adultos con deficiencia verdadera de GH presentan niveles bajos o normales de IGF-I. Por tanto, igual que sucede en el estudio de la deficiencia de GH de los niños, las determinaciones de IGF-I validadas según la edad y el sexo constituyen un índice útil de la respuesta terapéutica, pero carece de la sensibilidad suficiente para servir a los fines diagnósticos. La prueba de mayor valor para distinguir a los pacientes con una función hipofisaria suficiente de los que tienen una AGHD es la hipoglucemia inducida con insulina (0.05 a 0.1 U/kg). Cuando la glucemia baja a alrededor de 40 mg/100 ml, casi todas las personas sufren síntomas neuroglucopénicos (cap. 324) y a los 60 min puede detectarse una elevación en pico de la GH, que permanece alta durante un intervalo de hasta 2 h. El 90% de los adultos sanos muestran respuestas de GH >5 μg/L; la AGHD se define por una respuesta máxima de GH a la hipoglucemia <3 μg/L. Aunque la hipoglucemia inducida con insulina es segura cuando se hace bajo la supervisión adecuada, está contraindicada en los pacientes diabéticos, con cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o epilepsia, así como en los ancianos. Otras pruebas de estimulación que pueden utilizarse en lugar de ésta son las de administración intravenosa de arginina (30 g), de GHRH (1 μg/kg) y de GHRP-6 (90 μg). Las combinaciones de estas pruebas pueden inducir la secreción de GH en sujetos que no reaccionan a una sola de ellas.

Tratamiento

Una vez confirmado de manera inequívoca el diagnóstico de AGHD, puede estar indicada la administración restitutiva de GH. Las contraindicaciones a este tratamiento consisten en la presencia de una neoplasia activa, hipertensión intracraneal o diabetes no controlada y retinopatía. La dosis inicial de 0.15 a 0.3 mg/día debe ajustarse (hasta un máximo de 1.25 mg/día) de forma que los niveles de IGF-I se mantengan en cifras medias de los límites normales para los controles de la misma edad y sexo (fig. 318-7). Las mujeres necesitan dosis más altas que los varones, y los ancianos, dosis menores. El tratamiento a largo plazo con GH permite mantener niveles normales de IGF-I e induce cambios persistentes de la composición del organismo (p. ej., aumento de la masa corporal magra y menor grasa corporal). El colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad asciende, pero sin que los niveles totales de colesterol y de insulina sufran modificaciones significativas. La densidad mineral ósea de la columna lumbar aumenta, pero esta respuesta es gradual (más de un año). Muchos pacientes aprecian una mejoría importante en su calidad de vida, valorada mediante cuestionarios normalizados. El efecto del aporte restitutivo de GH sobre las tasas de mortalidad de los pacientes con deficiencia de GH está siendo objeto de un estudio prospectivo a largo plazo.

FIGURA 318-7.



Tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento (GH) en el adulto. (IGF, factor de crecimiento similar a insulina.)

Alrededor del 30% de los pacientes experimenta retención de líquidos que es proporcional a las dosis, dolores articulares y síndrome del túnel del carpo y hasta 40% manifiesta mialgias y parestesias. Los pacientes tratados con insulina requieren ajustes cuidadosos de las dosis, ya que la GH ejerce una potente contrarregulación de la acción de la insulina. Los diabéticos de tipo 2 presentan inicialmente mayor resistencia a la insulina. Sin embargo, el control de la glucemia mejora con la pérdida sostenida de grasa abdominal acompañada de la administración de GH a largo plazo. En raras ocasiones aparecen cefaleas, aumento de la presión intracraneal, hipertensión, fibrilación auricular y acúfenos. En la actualidad se está estudiando la prevalencia de nuevo crecimiento de tumores hipofisarios y la posible progresión de las lesiones cutáneas mediante programas de vigilancia a largo plazo. Hasta el momento, no parece que la incidencia de estos posibles efectos secundarios sea significativa.

Acromegalia

Etiología

La causa más frecuente de la hipersecreción de GH son los adenomas de las células somatotropas, aunque en raras ocasiones puede deberse a otras lesiones extrahipofisarias (cuadro 318-10). Además de los adenomas secretores de GH típicos, otros adenomas mixtos de células mamosomatotropas y células precursoras eosinófilas pueden secretar tanto GH como PRL. En los pacientes con adenomas de células precursoras acidófilas, las manifestaciones de la hiperprolactinemia (hipogonadismo y galactorrea) predominan sobre signos clínicos menos evidentes de la acromegalia. A veces existen tumores plurihormonales que, además de GH, secretan ACTH, la subunidad alfa de las hormonas glucoproteínicas o TSH. Los enfermos con una silla turca parcialmente vacía pueden mostrar hipersecreción de GH debida a un pequeño adenoma secretor de esta hormona, situado en el borde comprimido del tejido hipofisario; algunos

de estos casos pueden corresponder a necrosis espontánea de tumores que previamente tenían mayor tamaño. Sólo en raras ocasiones los tumores secretores de GH se originan en restos de tejido hipofisario ectópico de la nasofaringe o de los senos de la línea media.

Cuadro 318-10. Causas de acromegalia

	Prevalencia, %
Exceso de secreción de hormona del crecimiento	
Hipofisaria	98
Adenoma de células GH con granulaciones densas o escasas	60
Adenoma mixto de células GH y PRL	25
Adenoma de células mamosomatotropas	10
Adenoma plurihormonal	
Carcinoma de células GH o metástasis	
Neoplasia endocrina múltiple 1 (adenoma de células GH)	
Síndrome de McCune-Albright	
Adenoma hipofisario ectópico esfenoidal o del seno parafaríngeo	
Tumor extrahipofisario	
Tumor de las células de los islotes pancreáticos	<1
Exceso de secreción de hormona liberadora de hormona del crecimiento	
Central	<1
Hamartoma, coristoma, ganglioneuroma hipotalámicos	<1
Periférico	<1
Carcinoide bronquial, tumor de las células de los islotes pancreáticos, carcinoma de células pequeñas del pulmón, adenoma suprarrenal, carcinoma medular de la tiroides, feocromocitoma	

Fuente: Adaptado de S Melmed, N Engl J Med 322:966, 1990. Copyright © 1990, Massachussets Medical Society. Todos los derechos reservados.

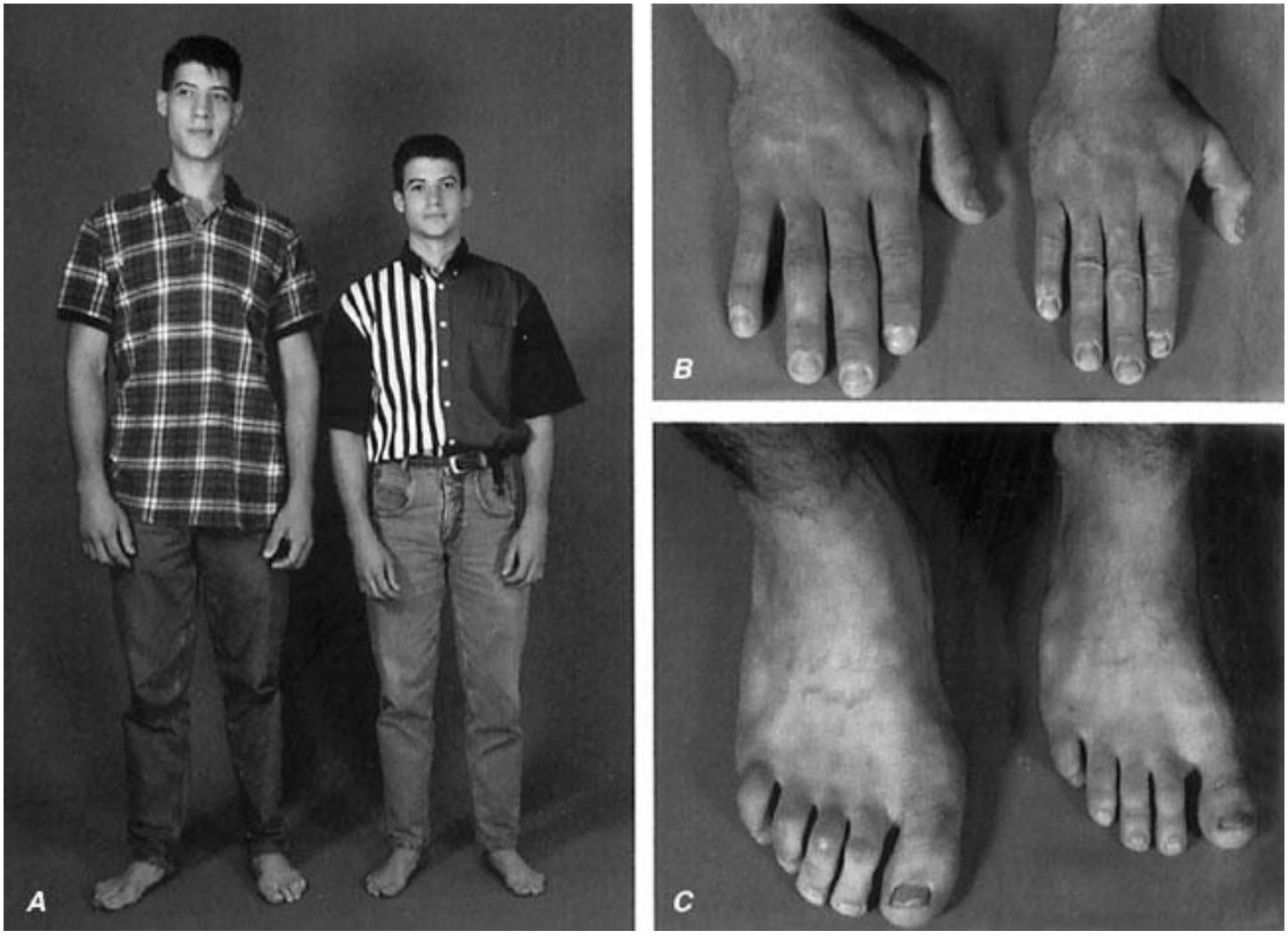
Se han descrito casos de secreción ectópica de GH de tumores pancreáticos, ováricos o pulmonares. Una producción excesiva de GHRH puede dar lugar a acromegalia por estimulación crónica de las células somatotropas. Estos pacientes muestran las características clásicas de la acromegalia, con elevación de los niveles de GH, aumento de tamaño de la hipófisis en la MRI y características anatomopatológicas de hiperplasia hipofisaria. La causa más frecuente de acromegalia secundaria a la GHRH es un tumor carcinoide torácico o abdominal. Aunque estos tumores suelen expresar una inmunorreactividad positiva para GHRH, las manifestaciones clínicas de acromegalia sólo son evidentes en una minoría de los enfermos con síndrome carcinoide. También los tumores hipotalámicos, generalmente coristomas o neuromas, pueden elaborar cantidades excesivas de hormona liberadora de la hormona del crecimiento.

Presentación y diagnóstico

Las variables manifestaciones de hipersecreción de GH y IGF-I aparecen lentamente y a menudo transcurren 10 años o más antes de que se establezca el diagnóstico clínico. El crecimiento óseo acral

excesivo causa abombamiento frontal, aumento del tamaño de manos y pies, crecimiento de la mandíbula con prognatismo y ampliación del espacio entre los incisivos inferiores. En los niños y adolescentes, el inicio de la hipersecreción de GH antes de que se hayan cerrado las epífisis de los huesos largos provoca gigantismo hipofisario (fig. 318-8). El crecimiento de los tejidos blandos produce aumento del grosor de la almohadilla del talón, hace que los anillos aprieten y que el paciente deba comprar zapatos y guantes más grandes; los rasgos faciales adquieren un aspecto tosco característico, con nariz grande y carnosa. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son hiperhidrosis, voz profunda y cavernosa, piel grasienta, artropatía, cifosis, síndrome del túnel del carpo, debilidad y fatiga de los músculos proximales, acantosis nigricans y fibromas péndulos cutáneos. Se produce visceromegalia generalizada con cardiomegalia, macroglosia y aumento de tamaño del tiroides.

FIGURA 318-8.



Características de la acromegalia/gigantismo. La fotografía corresponde a un varón de 22 años con gigantismo por exceso de hormona del crecimiento, situado a la izquierda de su hermano gemelo. Son evidentes la mayor talla y el prognatismo (*A*), así como el aumento de tamaño de manos (*B*) y pies (*C*) del gemelo afectado. Las características físicas de los dos hermanos comenzaron a divergir hacia los 13 años. (Reproducido con autorización de *R Gagel, IE McCutcheon: N Engl J Med 324:524, 1999.*)

La consecuencia clínica más importante del exceso de GH afecta al aparato cardiovascular. Se encuentran cardiopatía isquémica, miocardiopatías con arritmias, hipertrofia ventricular izquierda, disminución de la función diastólica e hipertensión en alrededor de 30% de los pacientes. Hasta 60% de los enfermos presentan obstrucción de las vías respiratorias altas con apnea del sueño, debida tanto a la hipertrofia de

los tejidos blandos de la región laríngea como a una alteración funcional central del sueño. El 25% de los pacientes acromegálicos padece diabetes mellitus y la mayoría no tolera la sobrecarga de glucosa (ya que la GH contrarresta la acción de la insulina). La acromegalia se relaciona con mayor riesgo de pólipos y cánceres de colon, y los primeros se encuentran hasta en la tercera parte de los pacientes. La mortalidad global se triplica principalmente a causa de los trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares, neoplasias malignas y enfermedades respiratorias. A menos que se controlen los niveles de GH, la supervivencia disminuye en una media de 10 años en relación con la de la población de la misma edad.

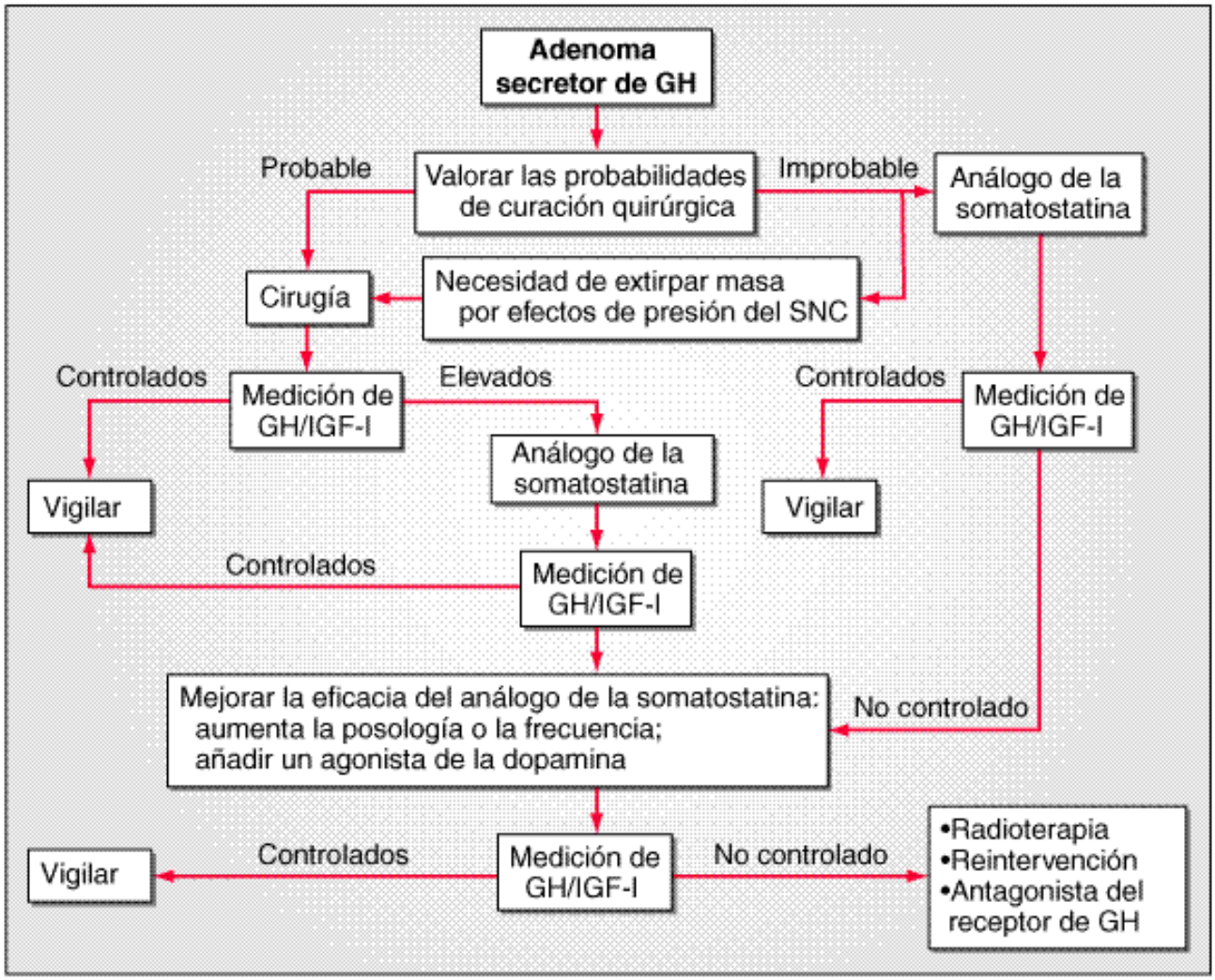
Estudios de laboratorio

En la acromegalia, los niveles séricos de IGF-I siempre están por encima de los valores de los controles de la misma edad y sexo. Por tanto, cuando las características clínicas hacen sospechar acromegalia, la determinación de IGF-I es un examen útil. Debido a la pulsatilidad de la secreción de GH, las mediciones únicas aleatorias no permiten diagnosticar ni excluir la enfermedad, ni son proporcionales a la gravedad de la misma. El diagnóstico de acromegalia se confirma demostrando la falta de supresión de GH a <1 μg/L de 1 a 2 h después de una sobrecarga oral de glucosa (75 g). Alrededor de 20% de los pacientes con tumores secretores de GH presentan respuestas paradójicas a la administración de TRH. Es necesario medir la PRL, ya que se encuentra elevada en cerca de 25% de los pacientes con acromegalia. La función tiroidea, las gonadotropinas y los esteroides sexuales pueden hallarse amortiguados debido al efecto de masa de un tumor. Como en la mayoría de los pacientes se procederá a una intervención quirúrgica con cobertura de glucocorticoides, lo mejor es demorar las pruebas de reserva de ACTH en los pacientes asintomáticos hasta después de la operación.

Tratamiento

En la mayoría de los pacientes, el tratamiento inicial consiste en la extirpación quirúrgica del adenoma secretor de GH (fig. 318-9). Los análogos de la somatostatina se utilizan como tratamiento coadyuvante para reducir el tamaño de los grandes macroadenomas antes de la intervención; proporcionar un alivio inmediato de los síntomas debilitantes y reducir la hipersecreción de GH; en los pacientes ancianos enfermos; en los sujetos que rechazan la cirugía; o cuando ésta no logra restablecer el control bioquímico. En los enfermos que no toleran o que no responden al tratamiento farmacológico coadyuvante pueden ser necesarias la radioterapia o la repetición de la cirugía. Los principales inconvenientes de la radioterapia son la elevada frecuencia de hipopituitarismo tardío y la lentitud de la respuesta bioquímica (cinco a 15 años). La radioterapia es poco eficaz para normalizar los niveles de IGF-I. La ablación estereotáctica de los adenomas secretores de GH con radioterapia de tipo bisturí gamma parece prometedora, pero por el momento no se dispone de resultados a largo plazo ni se han definido claramente sus efectos secundarios. Mientras se establece por completo el efecto de la radioterapia, pueden administrarse análogos de la somatostatina. El tratamiento de las secuelas generalizadas de la acromegalia como las enfermedades cardiovasculares, diabetes y artritis debe ser intensivo. También está indicada la cirugía maxilofacial para la reparación de la mandíbula.

FIGURA 318-9.



Tratamiento de la acromegalia. (GH, hormona del crecimiento; SNC, sistema nervioso central; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina.) (Adaptado de *S Melmed et al: J Clin Endocrinol Metab 83:2646, 1998 © The Endocrine Society*.)

Cirugía

El tratamiento primario de elección es la extirpación quirúrgica transesfenoidal efectuada por un cirujano experto, tanto en el caso de los microadenomas (índice de curación de casi 70%) como de los macroadenomas (<50% de curaciones). La hipertrofia de los tejidos blandos mejora inmediatamente después de la resección del tumor. Los niveles de GH vuelven a la normalidad en el plazo de una hora y los de IGF-I se normalizan en tres a cuatro días. En casi 10% de los pacientes, la acromegalia recidiva varios años después de una cirugía aparentemente satisfactoria; en el 15% aparece un hipopituitarismo.

Análogos de la somatostatina

Los análogos de la somatostatina ejercen sus efectos terapéuticos a través de los receptores SSTR2 y SSTR5, expresados ambos por los tumores secretores de GH. El acetato de octreótido es un análogo sintético de la somatostatina formado por ocho aminoácidos. A diferencia de la sustancia natural, el análogo es relativamente resistente a la degradación en el plasma. Su vida media en el suero es de 2 h y su potencia en cuanto a la supresión de la GH es al menos 40 veces superior a la de la somatostatina natural. El octreótido se administra en inyecciones subcutáneas, comenzando con dosis de 50 μg tres veces al día que pueden incrementarse gradualmente hasta 1 500 μg/día. El porcentaje de pacientes que no responden al fármaco es inferior al 10%. Este análogo reduce los niveles integrados de GH a <5 μg/L en

casi 70% de los pacientes y a <2 µg/L hasta en el 60%; también normaliza los niveles de IGF-I en casi 75% de los enfermos tratados. Su uso prolongado no produce desensibilización, ni siquiera después de 10 años o más de tratamiento. Aproximadamente 75% de los pacientes experimentan un alivio rápido de las cefaleas y de las tumefacciones de los tejidos blandos tras algunos días o semanas de tratamiento. Los beneficios clínicos subjetivos de la administración de octreótido son más frecuentes que la remisión bioquímica; casi todos los pacientes refieren mejoría de los síntomas, incluidas las cefaleas, la sudación, la apnea obstructiva y la insuficiencia cardíaca. En 40% de los casos se observa una moderada reducción del tamaño del tumor hipofisario, pero este efecto desaparece al interrumpir el tratamiento.

Dos presentaciones de acción prolongada de somatostatina, el octreótido y lanreótido, se están convirtiendo en las preferidas para el tratamiento farmacológico de la acromegalia. *Sandostatin-LAR* es una presentación de octreótido de acción prolongada y liberación mantenida en la que el fármaco está incorporado a microesferas que mantienen niveles estables del mismo durante varias semanas después de su inyección intramuscular. La supresión de la GH se mantiene durante seis semanas con una sola inyección de 30 mg; el tratamiento mensual a largo plazo mantiene la supresión de la GH y del IGF-I y la reducción del tamaño del tumor hipofisario. El *lanreótido*, una somatostatina de liberación lenta, es un octapéptido cíclico análogo a la somatostatina que inhibe la hipersecreción de GH y de IGF-I durante 10 a 14 días tras una inyección intramuscular de 30 mg. Su administración a largo plazo controla la hipersecreción de GH en dos terceras partes de los pacientes y mejora el cumplimiento terapéutico gracias a los largos intervalos entre las administraciones.

Efectos secundarios

Casi todos los pacientes toleran bien a los análogos de la somatostatina. Sus efectos adversos son de corta duración y, en su mayor parte, están relacionados con la supresión de la motilidad y secreción gastrointestinales inducida por el fármaco. La tercera parte de los pacientes presentan náuseas, molestias abdominales, malabsorción de grasas, diarrea y flatulencia, síntomas que suelen remitir en dos semanas. El octreótido inhibe la contractilidad posprandial de la vesícula biliar y retrasa su vaciamiento; hasta un 30% de los pacientes sometidos a tratamiento prolongado presentan barro biliar ecogénico o cálculos de colesterol asintomáticos. Otros efectos secundarios son intolerancia leve a la glucosa debido a supresión transitoria de la insulina, bradicardia asintomática, hipertiroxinemia y dolor local en el lugar de la inyección. El coste del tratamiento crónico puede resultar prohibitivo.

Agonistas de la dopamina

La bromocriptina puede inhibir la secreción de GH en algunos pacientes acromegálicos, sobre todo en los que también secretan PRL. Para reducir la GH suelen necesitarse dosis altas (≥20 mg/día) administradas en tres o cuatro tomas diarias y la eficacia terapéutica es discreta. En alrededor de 20% de los pacientes se logran reducir los niveles de GH hasta <5 µg/L y sólo en 10% se normalizan los niveles de IGF-I. La cabergolina también suprime la GH y reduce el tamaño de los adenomas cuando se administra en dosis relativamente elevadas de 0.5 mg/día. En comparación con los efectos causados por cada fármaco aislado, el tratamiento combinado con octreótido y bromocriptina produce un control bioquímico aditivo.

Antagonistas de la GH

Se están investigando análogos de la GH (p. ej., pegvisomant) que contrarrestan su acción endógena, bloqueando su unión a los receptores en la periferia. De esta forma se reducen los niveles séricos de IGF-I

lo que, en teoría, podría amortiguar los efectos nocivos del exceso de GH endógena.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16046586]

Radioterapia

La radioterapia externa o las técnicas estereotácticas de alta energía se utilizan como tratamiento coadyuvante. Una ventaja de la radiación es que no necesita que los pacientes mantengan tratamiento a largo plazo. Reduce la masa tumoral y, con el tiempo, disminuye los niveles de GH. Sin embargo, 50% de los pacientes requieren por lo menos ocho años para que las concentraciones de GH estén por abajo de 5 μg/L; este grado de reducción de la GH se logra en cerca de 90% de los pacientes después de 18 años, pero representa una supresión subóptima de la GH. Entretanto, puede ser necesario instaurar un tratamiento médico de varios años de duración a la espera de que la radioterapia produzca sus beneficios máximos. La mayoría de los pacientes sufren, además, una lesión hipotalámico-hipofisaria con deficiencia de gonadotropina, ACTH, TSH o una combinación de ellas, que se manifiesta en los 10 años siguientes al tratamiento.

En resumen, la cirugía es el tratamiento primario de elección para los microadenomas secretores de GH (fig. 318-9). En los frecuentes casos de hipersecreción de GH tras la extirpación de un macroadenoma vuelve necesario el tratamiento farmacológico coadyuvante o primario. En los pacientes que no toleran o no responden al tratamiento medicamentoso, se recurre a la radioterapia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Corticotropina (ACTH)

Síntesis

(Véase también cap. 321.) Las células corticotropas secretoras de ACTH constituyen alrededor de 20% de la población celular hipofisaria. La ACTH (39 aminoácidos) deriva de la proteína precursora POMC (266 aminoácidos), que también genera otros péptidos como la lipotropina beta, la endorfina beta, la metencefalina, la hormona estimulante de los melanocitos alfa (*melanocyte-stimulating hormone*, MSH) y la proteína del lóbulo medio similar a la corticotropina (*corticotropin-like interermediate lobe protein*, CLIP). Los glucocorticoides ejercen un poderoso efecto supresor sobre el gen POMC, en tanto que la CRH, arginina vasopresina (AVP) y citocinas proinflamatorias, entre ellas IL-6, y factor inhibidor de la leucemia, lo inducen.

La CRH, un péptido hipotalámico de 41 aminoácidos sintetizado en el núcleo paraventricular y en los centros cerebrales superiores, es el principal estimulador de la síntesis y liberación de ACTH. El receptor de CRH es un GPCR que se expresa en la corticotropina e induce la transcripción de proopio-melano-cortina.

Secreción

La secreción de ACTH es pulsátil y sigue un ritmo circadiano característico, con un máximo a las 6:00 horas y un mínimo a medianoche. La secreción de glucocorticoides suprarrenales, dirigida por la ACTH, sigue un patrón diurno paralelo. El ritmo circadiano de la ACTH depende más de las variaciones de la amplitud de la pulsación secretora que de los cambios de la frecuencia pulsátil. Superpuestos a este ritmo endógeno, la AVP, el estrés físico, el ejercicio, las enfermedades agudas y la hipoglucemia inducida por la insulina incrementan los niveles de hormona adrenocorticotrópica (corticotropina).

La pérdida de la inhibición por retroalimentación efectuada por el cortisol, como sucede en la insuficiencia suprarrenal primaria, provoca que los niveles de ACTH sean muy elevados. La regulación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (*hypothalamo-pituitary-adrenal*, HPA) mediada por los glucocorticoides se debe tanto a la supresión de la CRH hipotalámica como a una atenuación directa de la expresión del gen POMC en la hipófisis y a la liberación de hormona adrenocorticotrópica.

La inflamación aguda o la sepsis activan al eje HPA a través de las acciones integradas de las

citocinas proinflamatorias, las toxinas bacterianas y las señales nerviosas. La cascada superpuesta de las citocinas [factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF); IL-1, 2 y 6 y factor inhibidor de la leucemia] inductoras de la ACTH activan la secreción de CRH y AVP en el hipotálamo, la expresión del gen POMC en la hipófisis y las redes de citocinas hipofisarias paracrinas locales. La consiguiente elevación del cortisol limita la respuesta inflamatoria y confiere protección al hospedador. Al mismo tiempo, la resistencia, mediada por las citocinas, del receptor central de glucocorticoides dificulta la supresión de estas hormonas a través del eje HPA. Así pues, la respuesta neuroendocrina al estrés refleja el resultado neto de la estrecha integración de las acciones de hormonas hipotalámicas, intrahipofisarias y periféricas, así como de señales dependientes de las citocinas.

Acción

La función principal del eje HPA es conservar la homeostasis de metabolismo y mediar la reacción endocrina al estrés. La ACTH induce esteroidogénesis al conservar la proliferación y la función de las células suprarrenales. El receptor para la ACTH, llamado *receptor 2 de melanocortina*, es un GPCR que induce esteroidogénesis al estimular una cascada de enzimas esteroidogénicas (cap. 321).

Deficiencia de ACTH

Presentación y diagnóstico

La insuficiencia suprarrenal secundaria se debe a la deficiencia de ACTH hipofisaria. Se caracteriza por fatiga, debilidad, anorexia, náuseas, vómitos y, a veces, hipoglucemia (por la disminución de la contrarregulación de la insulina). A diferencia de la insuficiencia suprarrenal primaria, el hipocortisolismo secundario a insuficiencia hipofisaria no suele ir acompañado de cambios de pigmentación ni de deficiencia de mineralocorticoides. La causa más frecuente de deficiencia de ACTH es la interrupción de la administración de glucocorticoides tras un tratamiento que indujo la supresión del eje HPA. La deficiencia aislada de ACTH puede ocurrir tras la extirpación quirúrgica de un adenoma hipofisario secretor de ACTH que inhibía el eje HPA; este fenómeno indica que la intervención quirúrgica ha sido curativa. Los efectos de masa de otros adenomas hipofisarios o lesiones sillares también pueden producir deficiencia de ACTH, aunque en estos casos, ésta suele combinarse con otras deficiencias hormonales hipofisarias. La presencia de enfermedades agudas puede desenmascarar una deficiencia parcial de ACTH cuando producen un hipocortisolismo clínicamente significativo que refleja la disminución de la reserva de hormona adrenocorticotrópica.

Diagnóstico de laboratorio

Los niveles inadecuadamente bajos de ACTH acompañados de niveles bajos de cortisol son característicos de la reducción de la reserva de ACTH. Los niveles basales bajos de cortisol se relacionan con su escasa respuesta a la estimulación con ACTH y a alteración de su respuesta a la hipoglucemia inducida con insulina o a la prueba con metirapona o con hormona liberadora de la corticotropina. → ***Para una descripción de las pruebas de estimulación de ACTH, véase el capítulo 321.***

Tratamiento

El tratamiento restitutivo con glucocorticoides mejora la mayor parte de las manifestaciones de la deficiencia de ACTH. La dosis diaria total de hidrocortisona no debe superar los 30 mg, divididos en dos o tres tomas. La prednisona (5 mg cada mañana; 2.5 mg cada noche) tiene una acción más prolongada y menos efectos mineralocorticoides que la hidrocortisona. Algunos autores proponen dosis de mantenimiento menores para tratar de evitar los efectos secundarios de tipo cushingoide. La posología debe aumentarse varias veces durante los períodos de enfermedad aguda o estrés.

Enfermedad de Cushing (adenoma productor de ACTH)

Etiología y prevalencia

(véase también cap. 321.) Los adenomas hipofisarios corticotropos son la causa de 70% de los casos de síndrome de Cushing endógeno. Sin embargo, debe recordarse que el hipercortisolismo yatrógeno es la causa más frecuente de manifestaciones cushingoides. El resto de las causas son los tumores productores de ACTH ectópica y los adenomas, carcinomas e hiperplasias suprarrenales productores de cortisol; los tumores secretores de CRH ectópica son raros.

Los adenomas productores de ACTH representan 10 a 15% de todos los tumores hipofisarios. Suelen diagnosticarse pronto a causa de las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing, por lo cual la mayor parte de ellos son pequeños microadenomas. Sin embargo, también se encuentran macroadenomas y algunos adenomas productores de ACTH son clínicamente silenciosos. La frecuencia de la enfermedad de Cushing es cinco a 10 veces mayor en las mujeres que en los varones. Estos adenomas hipofisarios secretan cantidades ilimitadas de ACTH, con la consiguiente hipercortisolemia. Sin embargo, las dosis altas de glucocorticoides los inhiben parcialmente, lo que proporciona la base para las pruebas dinámicas que permiten distinguir entre las causas hipofisarias y no hipofisarias de síndrome de Cushing.

Presentación y diagnóstico

El diagnóstico de síndrome de Cushing se enfrenta a dos grandes retos: 1) diferenciar entre los pacientes con exceso patológico de cortisol y los que tienen alteraciones fisiológicas o de otro tipo de la producción de esta hormona, y 2) determinar la causa del exceso de cortisol.

Las manifestaciones típicas del exceso crónico de cortisol consisten en piel fina y quebradiza, obesidad central, hipertensión, cara de luna llena, estrías purpúreas y facilidad para la formación de hematomas, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, disfunción gonadal, osteoporosis, debilidad muscular proximal, signos de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo) y trastornos psicológicos (depresión, manía y psicosis) (cuadro 318-11). Las alteraciones hematológicas asociadas al hipercortisolismo son leucocitosis, linfopenia y eosinofilia. La supresión inmunitaria incluye a la hipersensibilidad retardada. Las múltiples manifestaciones del hipercortisolismo hacen difícil decidir cuáles son los pacientes que han de ser sometidos a estudios de laboratorio completos. Algunas características orientan a un origen patológico del hipercortisolismo, como

sucede con la distribución central de la grasa, la piel fina con estrías y hematomas y la debilidad muscular proximal. En las niñas y mujeres jóvenes, la osteoporosis precoz puede ser especialmente evidente. La causa de muerte más importante son las enfermedades cardiovasculares, pero también son mayores la frecuencia de infecciones y el riesgo de suicidio.

Cuadro 318-11. Características clínicas del síndrome de Cushing (todas las edades)

Síntomas/signos	Frecuencia, %
Obesidad o aumento de peso (>115% peso corporal ideal)	80
Piel fina	80
Cara de luna llena	75
Hipertensión	75
Estrías cutáneas violáceas	65
Hirsutismo	65
Alteración de la tolerancia a la glucosa	55
Impotencia	55
Trastornos menstruales (generalmente amenorrea)	60
Plétora	60
Debilidad muscular proximal	50
Obesidad troncal	50
Acné	45
Hematomas	45
Alteraciones mentales	45
Osteoporosis	40
Edema de las extremidades inferiores	30
Hiperpigmentación	20
Alcalosis hipopotasiémica	15
Diabetes mellitus	15

Fuente: Adaptado de MA Magiokou et al, en ME Wierman (ed), *Diseases of the Pituitary*. Totowa, NJ, Humana, 1997.

El rápido desarrollo de las características del hipercortisolismo acompañadas de hiperpigmentación cutánea y miopatía grave sugiere una fuente ectópica de ACTH. La hipertensión, la alcalosis hipopotasiémica, la intolerancia a la glucosa y el edema son más acentuados en estos pacientes. En cerca de 70% de los enfermos con secreción ectópica de ACTH, los niveles séricos de potasio son <3.3 mmol/L, cifras que sólo se encuentran en menos del 10% de los afectados por una enfermedad de Cushing de origen hipofisario.

Estudios de laboratorio

El diagnóstico de síndrome de Cushing depende de la demostración del hipercortisolismo endógeno. La determinación del cortisol libre en la orina de 24 h (*urine free cortisol*, UFC) es una prueba precisa y barata. Otra posibilidad es demostrar la ausencia de supresión del cortisol plasmático en la prueba de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona. Como la secreción de cortisol alcanza sus niveles mínimos por la noche, su elevación en las muestras obtenidas a medianoche respalda el diagnóstico de síndrome de Cushing. A menudo, los niveles plasmáticos basales de ACTH permiten distinguir a los pacientes con enfermedad de Cushing independiente de la secreción de ACTH (glucocorticoides suprarrenales o exógenos) de los dependientes de la ACTH (ACTH hipofisaria o ectópica). Los niveles basales medios de la ACTH son unas ocho veces mayores en los pacientes con secreción ectópica de ACTH que en aquellos con adenomas hipofisarios secretores de dicha hormona. Sin embargo, la amplia superposición de los niveles de ACTH entre estas dos situaciones impide utilizar este dato para distinguirlas. En su lugar, se utilizan las pruebas dinámicas basadas en la sensibilidad diferencial a la retroalimentación ejercida por los glucocorticoides o la estimulación de la ACTH o la reducción del cortisol en respuesta a la CRH para discriminar entre la fuente hipofisaria o ectópica del exceso de ACTH (cuadro 318-12). En muy raras ocasiones, los niveles circulantes de CRH se elevan como consecuencia de la secreción ectópica de CRH y, a menudo, de ACTH por tumores no hipofisarios. → ***Para la discusión de las pruebas dinámicas del síndrome de Cushing, véase el capítulo 321.***

Cuadro 318-12. Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de la ACTH[a]

Tumor hipofisario secretor de ACTH	Secreción ectópica de ACTH	
Etiología	Adenoma corticotropo hipofisario	Carcinoide bronquial, abdominal
	Adenoma plurihormonal	Carcinoma de células pequeñas del pulmón
		Timoma
Sexo	F > M	M > F
Características clínicas	Comienzo lento	Comienzo rápido
		Pigmentación
		Miopatía grave
Potasio sérico <3.3 μg/L	<10%	75%
Cortisol libre en orina de 24 h (UFC)	Elevado	Elevado
Nivel basal de ACTH	Excesivamente alto	Muy alto
Supresión con dexametasona		

1 mg en una noche		
Dosis bajas (0.5 mg cada 6 h)	Cortisol >5 μg/100 ml	Cortisol >5 μg/100 ml
Dosis altas (2 mg cada 6 h)	Cortisol >5 μg/100 ml	Cortisol >5 μg/100 ml
UFC supresión >80%	Microadenomas: 90%	10%
	Macroadenomas: 50%	
Muestras de sangre del seno petroso inferior (IPSS)		
Basal		
IPSS: periférico	>2	<2
Inducción con CRH		
IPSS: periférica	>3	<3

[a] Las causas del síndrome de Cushing dependiente de la ACTH se diagnostican mediante la inhibición de los niveles de ACTH y el hallazgo de un tumor suprarrenal en el contexto de un hipercortisolismo. La historia clínica permite excluir el síndrome de Cushing yatrógeno.

Nota: ACTH, corticotropina; M, hombres (*male*); F, mujeres (*female*); CRH, hormona liberadora de corticotropina; IPSS, muestras de sangre del seno petroso inferior (*inferior petrosal sinus sampling*).

La mayor parte de los tumores hipofisarios secretores de ACTH tienen diámetros menores de 5 mm y aproximadamente la mitad no pueden detectarse con MRI. Además, la elevada frecuencia de microadenomas hipofisarios encontrados de manera casual en la MRI reduce la posibilidad de distinguir con exactitud los tumores hipofisarios secretores de ACTH por medio de este estudio.

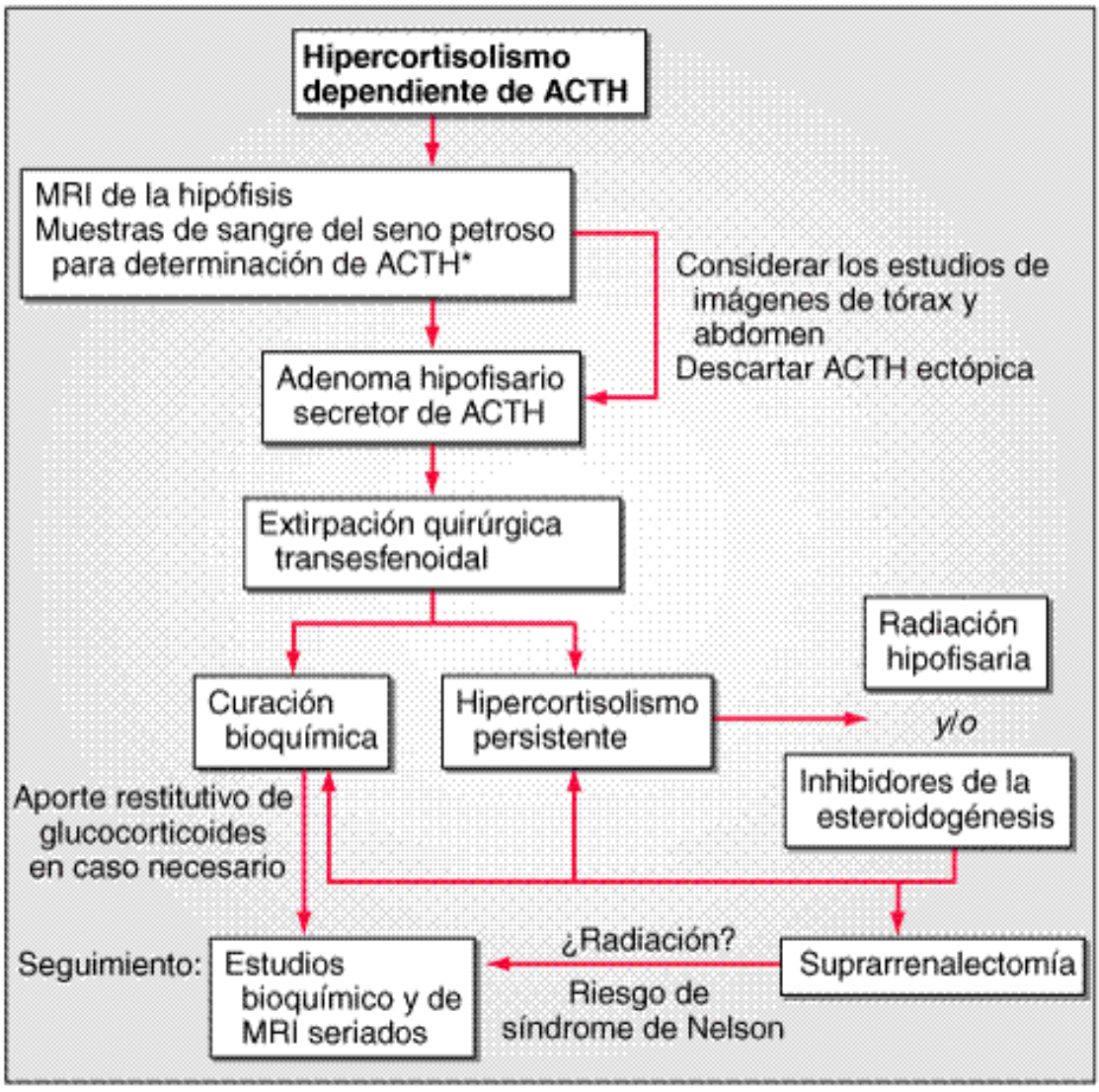
Obtención de muestras de sangre del seno petroso inferior

Debido a que la MRI hipofisaria realzada con gadolinio no tiene suficiente sensibilidad para detectar pequeños adenomas secretores de ACTH (<2 mm), a fin de distinguir éstos de los tumores ectópicos secretores de la hormona, cuyas características clínicas y bioquímicas pueden ser idénticas, es necesario recurrir a la obtención de una muestra de sangre de las venas petrosas inferiores antes y después de la administración de CRH. La determinación simultánea de la concentración de ACTH en las dos venas petrosas inferiores y en la circulación periférica es un método que permite confirmar y localizar la producción de ACTH por la hipófisis. La muestra se recoge en situación basal y a los 2, 5 y 10 min de una inyección intravenosa de CRH ovina (1 μg/kg). Un cociente aumentado (mayor de dos) de ACTH en la vena petrosa inferior en relación con la periférica confirma el origen hipofisario de la enfermedad de Cushing. Tras la inyección de CRH, la relación de ACTH petrosa:periférica de tres o mayor, confirma la presencia de un tumor secretor de ACTH en la hipófisis. La sensibilidad de esta prueba es >95%, con muy pocos falsos positivos. En los pacientes con drenaje venoso anatómicamente anómalo pueden obtenerse resultados negativos falsos. El cateterismo de los senos petrosos es técnicamente difícil y en alrededor del 0.05% de los casos surgen complicaciones neurovasculares. Este procedimiento no se debe realizar en pacientes hipertensos ni cuando la MRI revela un adenoma hipofisario bien visible.

Tratamiento

El tratamiento de elección en la enfermedad de Cushing es la extirpación transesfenoidal selectiva (fig. 318-10), con la que se consiguen remisiones de alrededor del 80% en los microadenomas, pero sólo <50% en los macroadenomas. Tras la extirpación satisfactoria del tumor, la mayoría de los pacientes pasan por un período posoperatorio de insuficiencia suprarrenal que puede durar hasta 12 meses y que habitualmente requiere el aporte de cortisol en dosis bajas debido a los síntomas de falta de esteroides y a la supresión del eje HPA. El 5% de los enfermos en los que los resultados de la cirugía fueron inicialmente buenos experimentan recidivas bioquímicas.

FIGURA 318-10.



Tratamiento del síndrome de Cushing. (ACTH, corticotropina; MRI, resonancia magnética). *No suele ser necesario.

Cuando la intervención inicial no tiene éxito, a veces está indicado repetirla, sobre todo en los casos de hipersecreción hipofisaria confirmada. En pacientes de edad avanzada, en los cuales el crecimiento y la fertilidad no son ya importantes, puede ser necesaria una hemihipofisectomía o una hipofisectomía total, si no se identifica el adenoma. Tras una intervención sin buenos resultados, puede recurrirse a la radioterapia, aunque con ella sólo sana el 15% de los pacientes. Como la

radiación es lenta y sólo parcialmente eficaz en los adultos, junto con ella se administran inhibidores de la esteroidogénesis para bloquear los efectos suprarrenales de los niveles persistentemente elevados de hormona adrenocorticotrópica.

El *ketoconazol*, agente antimicótico derivado del imidazol, inhibe a diversas enzimas del citocromo P450 y disminuye con eficacia la concentración de cortisol en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing cuando se administra dos veces al día (600 a 1 200 mg/día). La elevación de las transaminasas hepáticas, la ginecomastia, la impotencia, el malestar gastrointestinal y el edema son efectos adversos comunes. La *metirapona* (2 a 4 g/día) inhibe la actividad de 11β-hidroxilasa y normaliza el cortisol plasmático hasta en 75% de los pacientes. Sus efectos adversos consisten en náuseas y vómitos, erupción cutánea y exacerbación del acné o hirsutismo. El *mitotano* (*o, p* '-DDD a la posología de 3 a 6 g/día por vía oral repartidos en cuatro dosis) suprime la hipersecreción de cortisol al inhibir a la 11β-hidroxilasa y a las enzimas que segmentan la cadena lateral del colesterol y al destruir a las células adrenocorticales. Entre los efectos adversos del mitotano están síntomas gastrointestinales, mareos, ginecomastia, hiperlipidemia, erupción cutánea y elevación de las enzimas hepáticas. Puede producir también hipoaldosteronismo. Otros agentes son *aminoglutetimida* (250 mg tres veces al día), *trilostano* (200 a 1 000 mg/día), *ciproheptadina* (24 mg/día) y *etomidato* por vía IV (0.3 mg/kg/h). La deficiencia de glucocorticoides es un posible efecto colateral adverso de los agentes que se emplean para bloquear la esteroidogénesis.

El uso de los inhibidores de la esteroidogénesis ha reducido la necesidad de la suprarrenalectomía bilateral. La extirpación de ambas glándulas suprarrenales corrige el hipercortisolismo pero se acompaña de morbilidad importante y obliga a la restitución permanente de glucocorticoides y mineralocorticoides. Cuando existen restos de un adenoma corticotropo, la suprarrenalectomía predispone al desarrollo del *síndrome de Nelson*, trastorno caracterizado por rápido crecimiento del tumor hipofisario e incremento de la pigmentación debido a los elevados niveles de ACTH. Para evitar la aparición de este síndrome, puede estar indicada la radioterapia tras la suprarrenalectomía.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Gonadotropinas: FSH y LH

Síntesis y secreción

Las células gonadotropas constituyen alrededor del 10% de las células de la hipófisis anterior y producen dos gonadotropinas, la LH y la FSH. Al igual que la TSH y la hCG, la LH y la FSH son hormonas glucoproteínicas compuestas por subunidades alfa y beta. La subunidad alfa es común a todas estas hormonas, mientras que las distintas subunidades beta, productos de genes distintos, les confieren especificidad.

La síntesis y liberación de gonadotropinas están sometidas a una regulación dinámica, fenómeno especialmente cierto en la mujer que, a lo largo del ciclo menstrual, experimenta una rápida fluctuación de los niveles de esteroides gonadales. La GnRH hipotalámica, un péptido de 10 aminoácidos sintetizado en la región preóptica, regula la síntesis y la secreción tanto de LH como de FSH. La GnRH se secreta en pulsaciones separadas cada 60 a 120 min que, a su vez, inducen la secreción pulsátil de LH y FSH (fig. 318-3). El modo pulsátil de liberación de GnRH es esencial para su acción; las pulsaciones preparan la respuesta de las células gonadotropas, mientras que la exposición continua a la GnRH las desensibiliza. Gracias a ese fenómeno, los agonistas GnRH de acción prolongada pueden emplearse para inhibir los niveles de gonadotropinas en los niños con pubertad precoz y en los varones con cáncer de próstata (cap. 81), además de utilizarse en algunos protocolos de inducción de la ovulación para reducir las gonadotropinas endógenas (cap. 45). Los estrógenos controlan la secreción de las gonadotropinas actuando a nivel hipotalámico e hipofisario. La exposición crónica a los estrógenos produce inhibición, mientras que la elevación de sus niveles, como la que tiene lugar durante la oleada preovulatoria, ejerce una retroalimentación positiva que incrementa la frecuencia y la amplitud de las pulsaciones de gonadotropinas. La progesterona reduce la frecuencia pulsátil de GnRH, pero aumenta las respuestas de las gonadotropinas a esta hormona. En los varones, la testosterona también ejerce una retroalimentación sobre el hipotálamo y la hipófisis que, en parte, refleja su conversión en estrógenos.

Aunque el principal regulador de la secreción de LH y FSH es la GnRH, también los péptidos gonadales inhibina y activina, miembros de la familia del factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor*, TGF-β), controlan la síntesis de FSH. La inhibina suprime selectivamente la síntesis de FSH, mientras que la activina la estimula (cap. 326).

Acción

Las hormonas gonadotropas actúan sobre sus respectivos GPCR expresados en el ovario y el testículo, estimulando el desarrollo y la maduración de las células germinales y la biosíntesis de hormonas

esteroideas. En la mujer, la FSH regula el desarrollo del folículo ovárico y estimula la producción de estrógenos por el ovario. La LH interviene en la ovulación y en el mantenimiento del cuerpo amarillo. En el varón, la LH induce la síntesis y la secreción de testosterona en las células de Leydig y la FSH estimula el desarrollo de los túbulos seminíferos y regula la espermatogénesis.

Deficiencia de gonadotropinas

La manifestación más frecuente del hipopituitarismo en el adulto es el hipogonadismo, incluso cuando la deficiencia afecte también a otras hormonas. A menudo anuncia enfermedades hipotalámicas o hipofisarias que alteran la producción de GnRH o su liberación a lo largo del tallo de la hipófisis. Como ya se señaló, el hipogonadismo hipogonadotrópico es una manifestación inicial frecuente de la hiperprolactinemia.

Varios trastornos hereditarios o adquiridos se acompañan de *hipogonadismo hipogonadotrópico aislado* (*isolated hypogonadotropic hypogonadism*, IHH) (cap. 325). Hay dos alteraciones hipotalámicas relacionadas con deficiencia de GnRH y ambas son trastornos ligados al cromosoma X: el síndrome de Kallmann (véase antes en este capítulo) y las mutaciones del gen *DAX1*. Las mutaciones del receptor de GnRH y las mutaciones inactivadoras de los genes de las subunidades beta de la LH y de la FSH son causas raras de deficiencia selectiva de gonadotropinas. Las formas adquiridas de deficiencia de GnRH que producen hipogonadotropismo se relacionan con anorexia nerviosa (cap. 65), inanición, estrés y ejercicio extremo, aunque la deficiencia también puede ser idiopática. En estos casos, el hipogonadismo hipogonadotrópico cede al eliminar el estímulo desencadenante.

Presentación y diagnóstico

En la mujer premenopáusica, el hipogonadismo hipogonadotrópico se manifiesta como una disminución de la función ovárica que provoca oligomenorrea o amenorrea, esterilidad, disminución de las secreciones vaginales y de la libido y atrofia mamaria. En los varones adultos hipogonadales, la insuficiencia testicular secundaria produce disminución de la libido y de la potencia, esterilidad, pérdida de masa muscular, debilidad, disminución del crecimiento de la barba y del vello corporal, testículos blandos y unas arrugas faciales finas características. Tanto las mujeres como los varones hipogonadales no tratados padecen osteoporosis.

Estudios de laboratorio

El hipogonadismo central se acompaña de niveles séricos bajos o inadecuadamente bajos de gonadotropinas junto con concentraciones bajas de hormonas sexuales (testosterona en los varones y estradiol en las mujeres). Para hacer mediciones exactas de los niveles séricos de LH y FSH se utilizan tres muestras de sangre extraídas con intervalos de 20 min que después se reúnen, lo que permite evitar los efectos de la secreción pulsátil de estas hormonas. En los varones, el análisis del semen es anormal.

La GnRh intravenosa (100 μg) estimula la secreción en las células gonadotropas de LH (que alcanza su nivel máximo en 30 min) y de FSH (con una meseta durante los 60 min siguientes). Las respuestas normales varían según la fase del ciclo menstrual, la edad y el sexo del paciente. En general, los niveles de LH aumentan unas tres veces, mientras que las respuestas de la FSH son menos pronunciadas. En

caso de deficiencia de gonadotropinas, una respuesta normal de dichas hormonas a la GnRH indicará que la función gonadotrópica está indemne, lo que hace más probable una alteración hipotalámica. Sin embargo, la falta de respuesta no permite distinguir con fiabilidad entre las causas hipofisarias e hipotalámicas de hipogonadismo. Por ello, la prueba de la GnRH suele añadir escasa información a la ya obtenida mediante la valoración basal del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, salvo en los casos de deficiencia aislada de GnRH (p. ej., en el síndrome de Kallmann).

En los pacientes con hipogonadismo central confirmado por lo general están indicadas la MRI de la región de la silla turca y la valoración de las demás funciones hipofisarias.

Tratamiento

En los varones, el aporte restitutivo de testosterona es necesario para lograr y mantener un crecimiento y desarrollo normales de los genitales externos, de los caracteres sexuales secundarios, de la conducta sexual masculina y de los efectos anabolizantes de los esteroides, incluidas la función muscular y la masa ósea. La testosterona se administra en inyecciones intramusculares cada una a cuatro semanas o en forma de parches que se cambian a diario (cap. 325). También se dispone de cremas de testosterona. Las inyecciones de gonadotropinas (hCG o gonadotropina menopáusica humana [*human menopausal gonadotropin*, hMG]) a lo largo de 12 a 18 meses permiten restablecer la fertilidad. El tratamiento pulsátil con GnRH (25 a 150 ng/kg cada 2 h), administrado mediante una bomba de infusión subcutánea, también resulta eficaz como tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrópico cuando se desea la fertilidad.

En las mujeres premenopáusicas, el aporte cíclico de estrógenos y progesterona mantiene los caracteres sexuales secundarios y la integridad del aparato genitourinario y evita la osteoporosis prematura (cap. 326). Para inducir la ovulación, se utiliza el tratamiento con gonadotropinas. La hMG o la FSH recombinante se emplean para iniciar el crecimiento y la maduración del folículo; posteriormente, se administra hCG para inducir la ovulación. Igual que en el varón, la administración pulsátil de GnRH permite tratar las causas hipotalámicas de deficiencia de gonadotropinas.

Adenomas hipofisarios productores de gonadotropinas y adenomas no funcionantes

Etiología y prevalencia

Entre los adenomas hipofisarios no funcionantes se incluyen los que no secretan hormonas hipofisarias y los que producen hormonas en cantidades demasiado pequeñas para inducir manifestaciones clínicas identificables. Son el tipo más frecuente de adenomas hipofisarios y en el momento del diagnóstico suelen ser macroadenomas, debido a la ausencia de manifestaciones clínicas hasta que producen efectos de masa. Gracias a la inmunohistoquímica puede demostrarse que la mayoría de estos adenomas no funcionantes proceden de células gonadotropas. Es típico que estos tumores produzcan pequeñas cantidades de gonadotropinas íntegras (generalmente FSH), así como subunidades alfa no combinadas y subunidades beta de la LH y la FSH. Esta secreción tumoral puede provocar elevación de las subunidades alfa y de las subunidades beta de la FSH o, en raras ocasiones, aumento de los niveles de las subunidades beta de la LH. Algunos adenomas expresan subunidades alfa sin FSH ni LH. La

administración de TRH suele inducir un aumento atípico de las gonadotropinas o de las subunidades producidas por el tumor.

Presentación y diagnóstico

Los tumores clínicamente no funcionantes pueden manifestarse por presión sobre el quiasma óptico y otros síntomas de extensión local o pueden descubrirse de manera casual en una MRI efectuada por otra indicación. En raras ocasiones, una mujer con un gran tumor productor de FSH y LH puede sufrir trastornos menstruales o hiperestimulación ovárica. Lo más frecuente es que la compresión del tallo de la hipófisis o del tejido hipofisario adyacente cause la atenuación de la LH, con manifestaciones de hipogonadismo. Los niveles de prolactina suelen estar ligeramente elevados, también como consecuencia de la compresión del tallo hipofisario. Es importante distinguir esta circunstancia de un verdadero prolactinoma, ya que la mayor parte de los tumores no funcionantes responden mal a la administración de agonistas de la dopamina.

Estudios de laboratorio

El objetivo de los análisis en el caso de tumores clínicamente no funcionantes es el de clasificar el tipo al que pertenecen para identificar los marcadores hormonales de la actividad tumoral y detectar un posible hipopituitarismo. En 10 a 15% de los pacientes con tumores no funcionantes puede encontrarse una elevación de los niveles libres de la subunidad alfa. En las mujeres, las concentraciones basales peri o posmenopáusicas de FSH son difíciles de distinguir de los ascensos de causa tumoral. En las mujeres premenopáusicas, los niveles de FSH son cíclicos, lo que también impide establecer su distinción clara con los producidos por un tumor. En los varones sí es posible diagnosticar tumores secretores de gonadotropinas cuando se encuentra un ligero ascenso de las mismas (FSH > LH) junto a un tumor hipofisario. A pesar de la elevación de la LH, los niveles de testosterona suelen ser bajos, quizá como reflejo de la disminución de la bioactividad de la LH o de la pérdida de su pulsatilidad normal. Como este patrón hormonal es similar al de la insuficiencia gonadal primaria y, hasta cierto punto, al del envejecimiento (cap. 325), el hallazgo de un incremento aislado de las gonadotropinas no basta para establecer el diagnóstico de tumor secretor de dichas hormonas. En la mayoría de los pacientes con adenomas gonadotrópicos, la administración de TRH estimula la secreción de la subunidad beta de la LH, respuesta que no ocurre en las personas normales. La prueba de GnRH no ayuda a establecer el diagnóstico. En los tumores no funcionantes y en los que secretan gonadotropinas, el diagnóstico se basa en el análisis inmunohistoquímico del tejido tumoral extirpado, ya que los efectos de masa de estos tumores suelen obligar a la intervención quirúrgica.

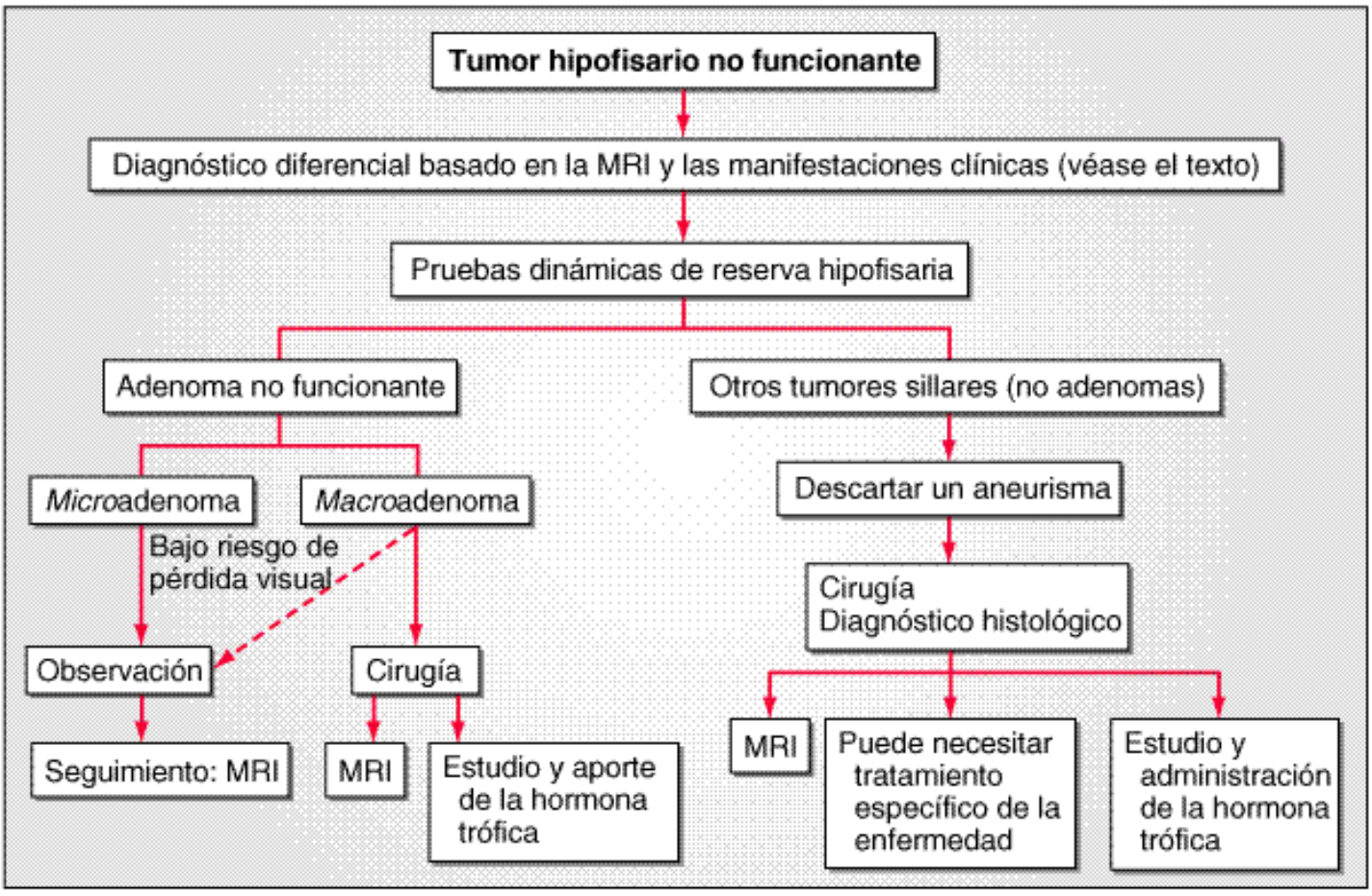
Aunque la acromegalia o el síndrome de Cushing por lo general se manifiestan con características clínicas peculiares, los adenomas corticotropos o somatotropos clínicamente asintomáticos pueden excluirse por el valor normal del IGF-I y el nivel normal de cortisol libre en orina de 24 h. Si en un paciente con un tumor hipofisario se mide una concentración de PRL <100 μg/L, deberá pensarse en un adenoma no funcionante que está comprimiendo el tallo de la hipófisis.

Tratamiento

Los adenomas no funcionantes pequeños y asintomáticos que no amenazan la visión pueden vigilarse

con MRI y estudios del campo visual seriados sin necesidad de una intervención inmediata. Sin embargo, en el caso de los macroadenomas de mayor tamaño, la cirugía transesfenoidal es la única forma eficaz de reducir el tamaño del tumor y aliviar el efecto de masa (fig. 318-11). Aunque no suele ser posible extirpar quirúrgicamente la totalidad del adenoma, la visión mejora en el 70% de los pacientes que tenían defectos del campo visual antes de la intervención. El hipopituitarismo previo debido a los efectos de masa del tumor mejora o llega a desaparecer por completo. A partir de los seis meses de la intervención deben hacerse controles anuales con MRI para detectar posibles recidivas del tumor. En los cinco a seis años posteriores a una intervención satisfactoria, casi 15% de los tumores no funcionantes recidivan. Cuando persiste una cantidad considerable de tumor tras la resección transesfenoidal, puede estar indicada la radioterapia coadyuvante para evitar su crecimiento. Si tras la intervención no queda tumor residual visible, se puede prescindir de la radiación.

FIGURA 318-11.



Tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes.

Los tumores hipofisarios no funcionantes responden mal a los agonistas de la dopamina; en <10% de los pacientes el tumor disminuye moderadamente de tamaño. Aunque en los adenomas hipofisarios no funcionantes se han identificado SSTR de los subtipos 2 y 5, el octreótido no disminuye el tamaño y sólo inhibe ligeramente la secreción de gonadotropinas o de la subunidad alfa. A veces mejoran las alteraciones visuales sin reducción evidente del tamaño del tumor en la MRI, probablemente por disminución de la presión ejercida sobre las cintillas ópticas. El antagonista selectivo de la GnRH, Nal-Glu GnRH, inhibe la hipersecreción de FSH pero carece de efecto sobre el tamaño del tumor.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hormona estimulante del tiroides

Síntesis y secreción

Las células tirotropas secretoras de TSH forman 5% de la población celular de la hipófisis anterior. La estructura de la TSH es parecida a la de la LH y FSH, con las que comparte una subunidad alfa común, aunque contiene una subunidad beta específica. La TRH es un tripéptido hipotalámico (piroglutamil histidilprolinamida) que actúa a través de un GPCR, estimulando la secreción y síntesis de TSH y también la secreción de PRL por las células lactotropas. La TRH estimula la secreción de TSH, mientras que las hormonas tiroideas, la dopamina, el SRIF y los glucocorticoides la inhiben, contrarrestando la inducción provocada por aquélla.

Cuando la retroalimentación negativa ejercida por las hormonas tiroideas se interrumpe y ocurre liberación de TSH, las células tirotropas se estimulan. Así pues, las alteraciones de la tiroides, incluida la tiroidectomía quirúrgica, el hipotiroidismo provocado por la radiación, la tiroiditis crónica o la exposición prolongada a elementos bociógenos, se asocian a elevación de la TSH. El hipotiroidismo de larga duración no tratado puede inducir la hiperplasia de las células tirotropas, con un aumento de tamaño de la hipófisis identificable en la resonancia magnética.

Acción

La secreción de TSH es pulsátil, aunque sus variaciones son moderadas en comparación con las de las demás hormonas hipofisarias debido a la amplitud relativamente baja de las pulsaciones y a la vida media relativamente larga de la TSH. Por tanto, basta una sola determinación de la hormona para valorar sus niveles circulantes. La TSH se une a un GPCR existente en las células foliculares de la tiroides, en las que estimula la síntesis y liberación de hormona tiroidea (cap. 320).

Deficiencia de TSH

Las manifestaciones de hipotiroidismo central por deficiencia de TSH son similares a las del hipotiroidismo primario, aunque generalmente más leves. El hipotiroidismo hipofisario se caracteriza por niveles basales bajos de TSH junto con concentraciones asi- mismo bajas de hormona tiroidea libre. Por el contrario, en los pacientes con hipotiroidismo de origen hipotalámico (presumiblemente debido a una ausencia de TRH endógena) los niveles de TSH pueden ser normales o incluso ligeramente altos. Se sabe que la TSH producida en estos casos posee menos actividad biológica como consecuencia de una alteración de la glucosilación.

La TRH inyectada por vía intravenosa (200 μg) incrementa en dos o tres veces los niveles de TSH (y de PRL) en los 30 min siguientes. Aunque esta inyección puede utilizarse para valorar la reserva de TSH, las anomalías del eje tiroideo suelen detectarse a través de la determinación de los niveles basales de T_4 libre y de TSH sin necesidad de medir la hormona liberadora de tirotropina.

Tras comprobar que la función suprarrenal es adecuada, debe iniciarse un tratamiento restitutivo con hormona tiroidea. Los ajustes de la posología se guiarán más por los niveles de la hormona y las características clínicas que por el nivel de la hormona estimulante del tiroides.

Adenomas secretores de TSH

Los macroadenomas productores de TSH son raros pero, cuando ocurren, a menudo son grandes e infiltrantes. Los pacientes presentan bocio e hipertiroidismo, secundarios a la producción excesiva de TSH. El diagnóstico se basa en la demostración de niveles séricos elevados de T_4, secreción de TSH inadecuadamente normal o alta y signos de adenoma hipofisario en la resonancia magnética.

Es importante excluir otras causas de secreción inadecuada de TSH, como la resistencia a la hormona tiroidea, un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones del receptor beta de la hormona tiroidea (cap. 320). La presencia de un tumor hipofisario y una elevación de los niveles de la subunidad alfa apuntan hacia un tumor secretor de TSH. Los síndromes de hipertiroxinemia disalbuminémica, causados por varias mutaciones de las proteínas séricas de unión a la hormona tiroidea, también se caracterizan por elevación de los niveles de hormona tiroidea, pero con niveles de TSH normales en lugar de bajos. Sin embargo, en estos cuadros, la mayoría de los cuales son familiares, las concentraciones de hormona tiroidea libre son normales.

Tratamiento

El tratamiento inicial consiste en la extirpación o reducción quirúrgica de masa del tumor por vía transesfenoidal o subfrontal. Casi nunca es posible la extirpación total ya que la mayoría de estos adenomas son grandes y localmente infiltrantes. En alrededor de dos terceras partes de los casos se consigue normalizar las concentraciones circulantes de hormona tiroidea. La ablación de la tiroides o la administración de fármacos antitiroideos (metimazol o propiltiouracilo) pueden reducir los niveles de hormona tiroidea. Los agonistas de la dopamina rara vez suprimen la secreción de TSH de estos tumores. Sin embargo, el tratamiento con análogos de la somatostatina normaliza eficazmente la hipersecreción de TSH y de la subunidad alfa, reduce el tamaño del tumor en 50% de los pacientes, mejora los campos visuales en 75% de los mismos y en la mayoría de los enfermos restablece el eutiroidismo. En algunos casos, el octreótido produce una notable supresión de la TSH, con hipotiroidismo bioquímico que requiere la administración concomitante de hormona tiroidea. El lanreótido (30 mg intramuscular), un análogo de la somatostatina de acción prolongada (véase antes en este capítulo), inhibe eficazmente la TSH y la hormona tiroidea cuando se administra cada 14 días.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diabetes insípida

→ ***Para el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes insípida, véase el capítulo 319.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Attanusio AF et al: Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients. J Clin Endocrinol Metab 87:1600, 2002

Brucker-Davis F et al: Thyrotropin-secreting pituitary tumors: Diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 84:476, 1999 [PMID: 10022404]

Colao A: Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 86:2779, 2001 [PMID: 11397887]

——— et al: Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients pretreated with other dopamine agonists: A prospective study in 110 patients. J Clin Endocrinol Metab 85:2247, 2000

Deladoey J et al: "Hot spot" in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 84:1645, 1999 [PMID: 10323394]

Hartman ML et al: Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? J Clin Endocrinol Metab 87:477, 2002 [PMID: 11836272]

Honegger J et al: Surgical treatment of craniopharyngiomas: Endocrinological results. J Neurosurg 90:251, 1999 [PMID: 9950495]

Horvath TL: Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. Endocrinology 142:4163, 2001 [PMID: 11564668]

Melmed S et al: Consensus. Guidelines for acromegaly management. J Clin Endocrinol Metab 87:4054, 2002 [PMID: 12213843]

Molitch ME: Diagnosis and treatment of prolactinomas. Adv Intern Med 44:117, 1999 [PMID: 9929707]

Newell-Price J et al: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev 19:647, 1998 [PMID: 9793762]

Olson LE, Rosenfeld MG: Perspective: Genetic and genomic approaches in elucidating mechanisms of pituitary development. Endocrinology 143:2007, 2002 [PMID: 12021162]

Prezant TP, Melmed S: Molecular pathogenesis of pituitary disorders. Curr Opinion Endocrinol Diabetes 9:61, 2002

Shalet SM et al: The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. Endocr Rev 19:203, 1998 [PMID: 9570037]

Shimon I, Melmed S: Management of pituitary tumors. Ann Intern Med 129:472, 1998 [PMID: 9735086]

Shin J et al: Cystic lesions of the pituitary: Clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, Rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst. J Clin Endocrinol Metab 84:3972, 1999 [PMID: 10566636]

Snyder PJ: Gonadotrope adenomas. Curr Ther Endocrinol Metab 6:56, 1997 [PMID: 9174702]

Sonino N, Boscaro M: Medical therapy for Cushing's disease. Endocrinol Metab Clin North Am 28:211, 1999 [PMID: 10207692]

Tsigos C: Differential diagnosis and management of Cushing's syndrome. Ann Rev Med 47:443, 1996 [PMID: 8712794]

Vella A, Young WF: Pituitary apoplexy. Endocrinologist 11:282, 2001

Webster J: A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. Drug Saf 14:228, 1996 [PMID: 8713691]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de la neurohipófisis: introducción

La neurohipófisis, o glándula hipófisis posterior, está formada por axones o cilindroejes que se originan en grandes cuerpos celulares situados en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo. Produce dos hormonas: 1) arginina vasopresina (AVP), conocida también como hormona antidiurética, y 2) oxitocina. La AVP actúa sobre los túbulos renales reduciendo la pérdida de agua al concentrar la orina. La oxitocina estimula la "bajada" de la leche después del parto como reacción a la succión del neonato sobre los pezones. La deficiencia de AVP origina diabetes insípida (DI), que se caracteriza por producción de grandes cantidades de orina diluida. La producción excesiva o inapropiada de AVP predispone a la hiponatriemia si no se reduce la ingestión de agua en paralelo con la excreción de orina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

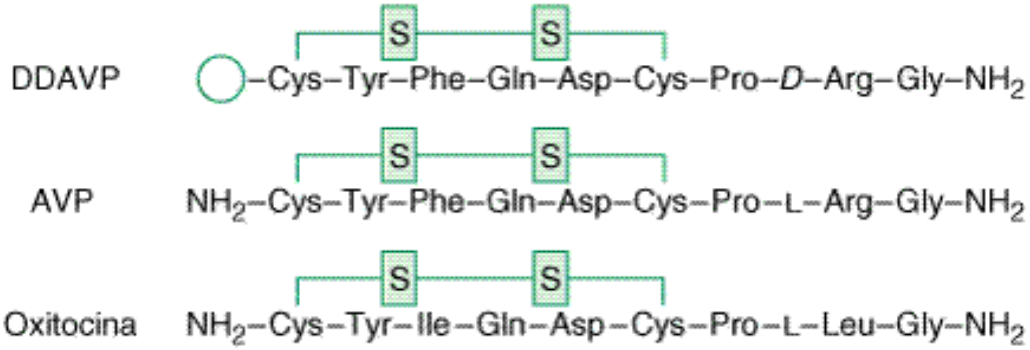
Vasopresina

Acción

La AVP es un nonapéptido compuesto por un anillo disulfúrico de seis miembros y una cola tripeptídica (fig. 319-1). La acción fisiológica más importante, si no es que la única, de la AVP es reducir la excreción de agua al promover la concentración de la orina. Este efecto antidiurético se logra al incrementar la permeabilidad hidroosmótica de las células que revisten los túbulos distales y los conductos colectores medulares del riñón (fig. 319-2). En ausencia de AVP estas células son impermeables al agua y resorben muy poco, en el mejor de los casos, del volumen relativamente grande de filtrado diluido que les llega desde la parte proximal de la nefrona. Esto da por resultado excreción de volúmenes muy grandes (hasta 0.2 ml/kg/min) de orina diluida al máximo (densidad y osmolaridad cercanas a 1.000 y 50 mosmol/L, respectivamente), trastorno que se denomina *diuresis de agua.* En presencia de AVP, estas células se vuelven permeables al agua de manera selectiva y permiten que ésta se reabsorba por un gradiente osmótico creado por la médula renal hipertónica. Como resultado, el líquido diluido que pasa por los túbulos se concentra a la vez que disminuye la excreción de orina. La magnitud de este efecto varía en proporción directa con la concentración plasmática de AVP y, en sus grados máximos, se aproxima a un flujo urinario tan bajo como 0.35 ml/min y a una osmolaridad urinaria hasta de 1 200 mosmol/L. La acción de la AVP es mediada a través de receptores V_2 acoplados con proteína G sobre la superficie serosa de la célula, activación de la adenilciclasa e inserción en la superficie luminal de canales de agua compuestos por una proteína que recibe el nombre de *acuaporina 2.*

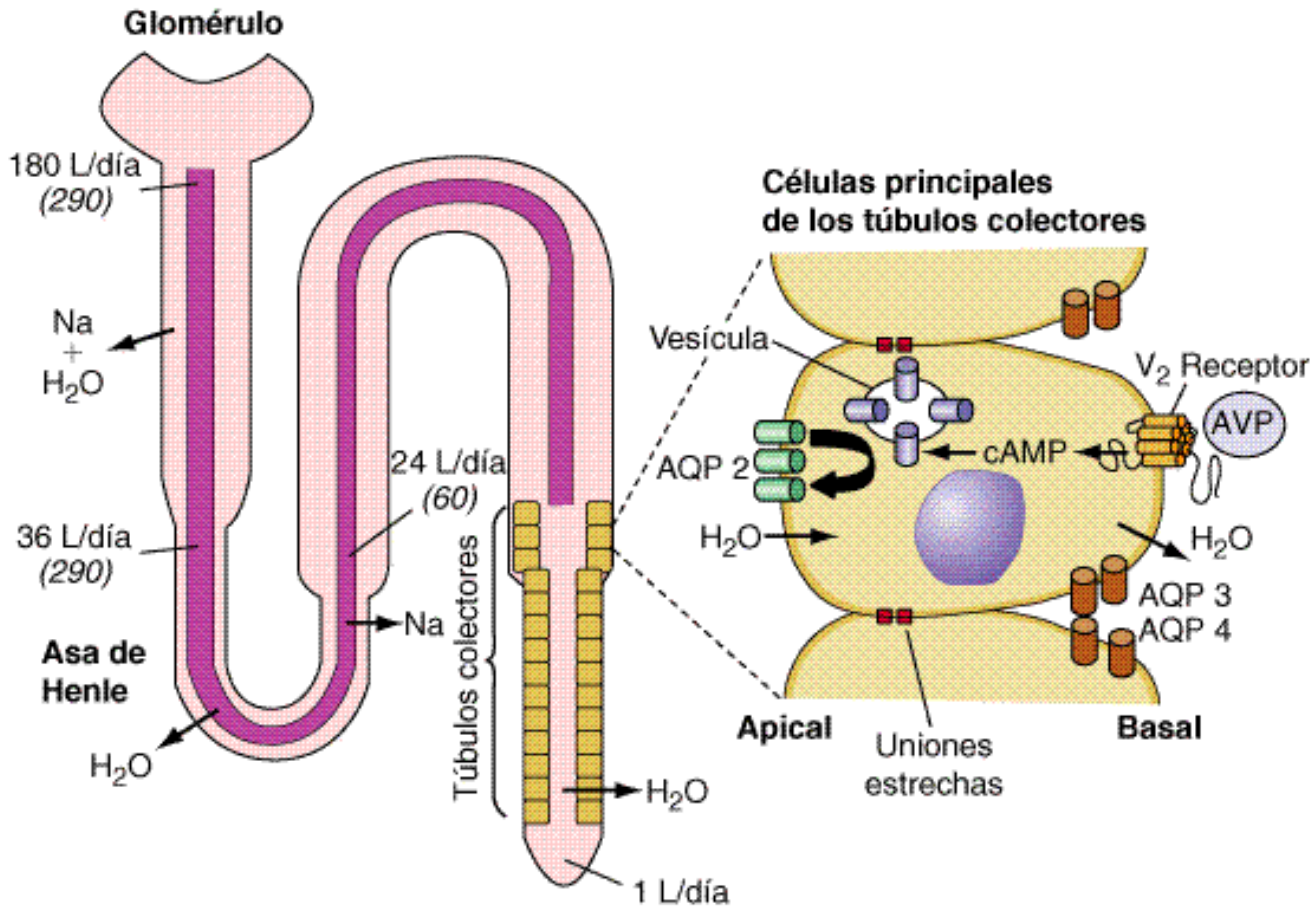
FIGURA 319-1.





Estructuras primarias de la arginina-vasopresina (AVP), oxitocina y des-amino-d-arginina-8-vasopresina (DDAVP).

FIGURA 319-2.



Efecto antidiurético de la AVP en la regulación del volumen de orina. En el adulto medio de 70 kg el riñón filtra aproximadamente 180 L de plasma al día. De ellos, aproximadamente 144 L (80%) se reabsorben isosmóticamente en el túbulo proximal y otros 8 L (4 a 5%) se reabsorben sin solutos en la rama descendente del asa de Henle. El resto se diluye a una osmolaridad de aproximadamente 60 mmol/kg por reabsorción selectiva de sodio y cloruro en la rama ascendente. En ausencia de AVP, la orina que abandona el asa pasa casi sin modificaciones a través de los túbulos distales y los túbulos colectores, originando una diuresis acuosa máxima. En presencia de AVP, el agua sin solutos se reabsorbe osmóticamente a través de las células principales de los túbulos colectores, y se elimina un volumen mucho menor de orina concentrada. Este efecto antidiurético está mediado por un receptor V_2 acoplado a la proteína G que aumenta el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate,* AMP) cíclico intracelular, produciendo así una translocación de los canales de agua de acuaporina 2 (*aquaporin* 2, AQP2) a la membrana apical. El consiguiente aumento de la permeabilidad permite la entrada de agua, que se difunde fuera de la célula a

través de los canales de agua de AQP3 y AQP4 en la superficie basolateral. La tasa neta de flujo a través de la célula está determinada por el número de canales de agua de AQP2 presentes en la membrana apical y por la potencia del gradiente osmótico entre el líquido tubular y la médula renal. Las uniones intercelulares herméticas presentes en la superficie lateral de las células evitan el flujo no regulado de agua.

A concentraciones elevadas, la AVP produce también contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos y del tubo digestivo, induce glucogenólisis en el hígado y refuerza la secreción de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) inducida por el factor liberador de corticotropina. Estos efectos son mediados por receptores V_{1a} o V_{1b} que están acoplados con fosfolipasa C. Aún no está clara la función que tienen estos receptores en la fisiología y la fisiopatología humanas.

Síntesis y secreción

La AVP se sintetiza a partir de un polipéptido precursor formado por AVP, neurofisina y copeptina. Después de su procesamiento y plegadura preliminares, el precursor se empaca en vesículas neurosecretoras en las que se transporta por el axón, se va convirtiendo en AVP, y se almacena hasta que la hormona y los otros componentes se secretan por exocitosis en la sangre periférica.

La secreción de AVP se encuentra regulada primordialmente por la presión osmótica "efectiva" de los líquidos corporales. Este control es mediado por células hipotalámicas especializadas que se denominan *osmorreceptores*, que son extremadamente sensibles a los cambios pequeños de las concentraciones plasmáticas de sodio y ciertos solutos, pero que son insensibles a otros como urea y glucosa. Los osmorreceptores parecen estar constituidos por componentes tanto inhibidores como estimuladores que funcionan en armonía para formar un sistema de control umbral, o punto de ajuste, para la liberación de AVP. Por debajo de este umbral, los niveles de AVP plasmática se reducen para permitir una diuresis acuosa máxima. Por arriba de éste, la AVP plasmática aumenta linealmente en proporción directa con la osmolaridad del plasma, y llega con rapidez a niveles suficientes para producir antidiuresis máxima. Los niveles absolutos de osmolaridad y sodio plasmáticos a los que ocurren las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas de AVP efectivas varían de persona a persona, al parecer por influencias genéticas sobre el ajuste y la sensibilidad del sistema. Sin embargo, el umbral promedio, o punto de ajuste, de la secreción de AVP corresponde a una osmolaridad plasmática de cerca de 280 mosmol/L, o a una concentración de sodio de alrededor de 135 meq/L; en condiciones normales, concentraciones sólo 2 a 4% más elevadas provocan antidiuresis máxima. Aunque el punto de ajuste del sistema osmorregulador es relativamente estable en el adulto sano, el embarazo, el ciclo menstrual y las reducciones agudas relativamente grandes de la presión o del volumen sanguíneo pueden disminuirlo.

Los efectos de los cambios agudos del volumen sanguíneo o la presión arterial son mediados principalmente por vías neuronales aferentes que se originan en receptores transmurales de presión del corazón y las grandes arterias que se proyectan, a través de los nervios vagos y glosofaríngeos, hasta el tallo cerebral, desde donde parten proyecciones postsinápticas que ascienden hacia el hipotálamo. Estas vías nerviosas conservan un tono inhibidor tónico que disminuye cuando el

volumen de sangre o la presión arterial se reduce en >10 a 20%. Este sistema barorregulador tiene, probablemente, una importancia menor en la fisiología de la secreción de AVP porque los cambios hemodinámicos necesarios para afectarlo no suelen ocurrir durante las actividades normales. Sin embargo, el sistema barorregulador desempeña de manera indudable una función de importancia en la secreción de AVP de individuos que experimentan grandes trastornos agudos de la función hemodinámica.

Las náuseas, la hipoglucemia aguda, la deficiencia de glucocorticoides, el tabaquismo y, posiblemente, la hiper-angiotensinemia también estimulan la secreción de AVP. Los estímulos eméticos son muy potentes y desencadenan de inmediato incrementos de 50 a 100 veces la concentración plasmática de AVP, incluso en los casos en que las náuseas son transitorias y no se acompañan de vómitos u otros síntomas. Parecen actuar por vía del centro emético en el bulbo raquídeo y los bloquea por completo el tratamiento con agentes antieméticos como flufenazina. No se cuenta con pruebas de que el dolor u otras tensiones nocivas tengan algún efecto sobre la AVP a menos que desencadenen una reacción vasovagal acompañada de náuseas e hipotensión.

Metabolismo

La AVP se distribuye con rapidez por un espacio más o menos equivalente al del volumen del líquido extracelular. Se elimina de manera irreversible con una $t_{1/2}$ de 10 a 30 min. La mayor parte de la depuración de AVP se debe a degradación en el hígado y los riñones. Durante el embarazo, aumenta tres a cuatro veces la depuración metabólica de AVP a causa de producción placentaria de una peptidasa N-terminal.

Sed

Debido a que la AVP no puede reducir la pérdida de agua por debajo de cierto volumen mínimo obligado por la carga urinaria de solutos y la evaporación por la piel y los pulmones, es esencial contar con un mecanismo para garantizar la ingestión adecuada de líquidos que prevenga la deshidratación. El mecanismo de la sed desempeña esta función vital. Al igual que la AVP, la sed se encuentra regulada de manera primaria por un osmostato situado en la porción anteromedial del hipotálamo que tiene capacidad para identificar cambios muy pequeños de la concentración plasmática de sodio y algunos otros solutos claves. El osmostato de la sed parece "ajustarse" cerca de 5% más arriba que el osmostato de la AVP. Este ajuste garantiza que no ocurran sed, polidipsia y dilución de los líquidos corporales hasta que la osmolaridad y el sodio plasmáticos empiecen a sobrepasar la capacidad defensiva del mecanismo antidiurético.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Oxitocina

La oxitocina es también un nonapéptido que se diferencia de la AVP exclusivamente en las posiciones 3 y 8 (fig. 319-1). No obstante, tiene un efecto antidiurético relativamente escaso y parece actuar sobre todo en los conductos mamarios facilitando la expulsión de leche durante la lactancia. También puede ayudar a iniciar o facilitar el parto estimulando la contracción del músculo liso uterino, pero todavía no se sabe con exactitud si la acción es fisiológica o necesaria para el parto normal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Deficiencias de la secreción y la acción de la vasopresina

Diabetes insípida

Características clínicas

La disminución de la secreción o de la acción de la AVP suele manifestarse como DI, síndrome caracterizado por la producción de volúmenes anormalmente grandes de orina diluida. El volumen de orina de 24 h supera los 50 ml/kg de peso corporal y la osmolaridad es inferior a 300 mosmol/L. La poliuria produce polaquiuria, enuresis y nicturia (o uno o varios de estos síntomas), que pueden alterar el sueño y causar fatiga o somnolencia diurna de carácter leve. También se acompaña de sed y del correspondiente aumento de la ingestión de líquidos (polidipsia). Los signos clínicos de deshidratación no son frecuentes, a menos que esté alterada la ingestión de líquidos.

Etiología

La secreción deficiente de AVP puede ser primaria o secundaria. La forma primaria suele deberse a la agenesia o a la destrucción irreversible de la neurohipófisis, y se denomina *DI neurohipofisaria, DI hipofisaria* o *DI central*. Las causas son diversos trastornos congénitos, adquiridos o genéticos, pero casi la mitad de los casos son idiopáticos (cuadro 319-1). Por lo general, la forma genética de la DI central se transmite como un trastorno autosómico dominante provocado por diversas mutaciones de la región codificadora del gen de la AVP-neurofisina II (*AVP-neurophysin II*, AVP-NPII). En este tipo de trastorno la deficiencia de AVP y la DI se inician entre varios meses y varios años después del nacimiento, al parecer como consecuencia de una degeneración selectiva de las neuronas magnocelulares productoras de AVP. Se ha descrito también una forma autosómica recesiva causada por mutaciones inactivadoras en el gen AVP y una recesiva ligada al cromosoma X causada por un gen no identificado situado en Xq28. El déficit primario de la AVP plasmática también puede tener su origen en un aumento de su metabolismo por acción de la aminopeptidasa N-terminal producida por la placenta. Este trastorno se denomina *DI gravídica*, puesto que los signos y síntomas se manifiestan durante el embarazo y remiten varias semanas después del parto. No obstante, en estas mujeres a menudo es posible demostrar un déficit subclínico de la secreción de AVP en el estado no gestante, lo que indica que una lesión de la neurohipófisis también puede contribuir al déficit de AVP. Finalmente, el déficit primario de AVP también puede deberse a la malformación o a la destrucción de la neurohipófisis por diversas enfermedades y toxinas (cuadro 319-1).

Cuadro 319-1. Causas de diabetes insípida

Diabetes insípida central
Adquirida
Traumatismo craneoencefálico (cerrado y penetrante)
Neoplasias
Primarias
Craneofaringioma
Adenoma hipofisario (suprasillar)
Disgerminoma
Meningioma
Metastásicas (pulmón, mama)
Hematológicas (linfoma, leucemia)
Granulomas
Neurosarcoide
Histiocitosis
Xantoma diseminado
Origen infeccioso
Meningitis crónica
Encefalitis vírica
Toxoplasmosis
Origen inflamatorio
Infundibuloneurohipofisitis linfocítica
Granulomatosis de Wegener
Lupus eritematoso
Esclerodermia
Toxinas químicas
Tetrodotoxina
Veneno de serpiente
Origen vascular
Síndrome de Sheehan
Aneurisma (carótida interna)
Derivación aortocoronaria
Encefalopatía hipóxica
Embarazo (vasopresinasa)

Idiopática
Malformaciones congénitas
Displasia septoóptica
Defectos craneofaciales de la línea media
Holoprosencefalia
Hipogenesia, ectopia hipofisaria
Genéticas
Autosómica dominante (gen de la AVP-neurofisina)
Autosómica recesiva (gen de la AVP-neurofisina)
Autosómica recesiva-Wolfram-(4p − gen WFS 1)
Recesiva ligada al cromosoma X (Xq28)
Deleción del cromosoma 7q
Diabetes insípida nefrógena
Adquirida
Fármacos
Litio
Demeclociclina
Metoxiflurano
Anfotericina B
Aminoglucósidos
Cisplatino
Rifampicina
Foscarnet
Origen metabólico
Hipercalcemia, hipercalciuria
Hipopotasiemia
Origen obstructivo (uréter o uretra)
Origen vascular
Enfermedad o rasgo drepanocítico
Isquemia (necrosis tubular aguda)
Granulomas
Neurosarcoide
Neoplasias
Sarcoma

Infiltración
Amiloidosis
Embarazo
Idiopática
Genética
Recesiva ligada al cromosoma X (gen del receptor 2 de la AVP)
Autosómica recesiva (gen de la acuaporina 2)
Autosómica dominante (gen de la acuaporina 2)
Polidipsia primaria
Adquirida
Psicógena
Esquizofrenia
Trastorno obsesivo-compulsivo
Dipsógena (sed anormal)
Granulomas
Neurosarcoide
Infecciones
Meningitis tuberculosa
Traumatismo craneoencefálico (cerrado y penetrante)
Desmielinización
Esclerosis múltiple
Fármacos
Litio
Carbamazepina
Idiopática
Yatrógena

El déficit secundario de AVP se debe a la inhibición de su secreción por una ingestión excesiva de líquidos y recibe el nombre de *polidipsia primaria*, que puede dividirse en tres subtipos. Uno de ellos, la denominada *DI dipsógena*, parece deberse a un aumento inapropiado de la sed debido a una re-ducción del "valor prefijado" del mecanismo osmorregulador. En ocasiones se relaciona con enfermedades multifocales del encéfalo como neurosarcoide, meningitis tuberculosa o esclerosis múltiple, pero frecuentemente es idiopática. El segundo subtipo, denominado *polidipsia psicógena*, no se acompaña de sed y la polidipsia parece ser una característica de psicosis. El tercer subtipo, que puede designarse con el nombre de *polidipsia yatrógena*, tiene su origen en las recomendaciones de algunos profesionales de la salud o de medios populares para aumentar la

ingestión de líquidos por sus supuestos beneficios preventivos o curativos de otros trastornos.

Los déficit primarios de la acción antidiurética de la AVP producen *DI nefrógena* (cuadro 319-1). Pueden ser genéticos, adquiridos o farmacológicos. La forma genética suele ser de transmisión ligada al cromosoma X y se debe a mutaciones de la región codificadora del gen del receptor V_2. Existe una forma autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica a la acuaporina, la proteína que forma los canales de agua en la nefrona distal.

El déficit secundario de la respuesta antidiurética a la AVP se debe a la poliuria en sí. Las causas son la anulación del gradiente de concentración medular y la supresión de la función de la acuaporina. Suelen resolverse 24 a 48 h después de corregirse la poliuria, pero a menudo dificultan la interpretación de algunas pruebas de uso habitual en el diagnóstico diferencial.

Fisiopatología

Cuando la secreción o la acción de la AVP se reducen a menos de 80 a 85% de lo normal, cesa la concentración de orina y la diuresis aumenta hasta volverse sintomática. Si el déficit de AVP es primario (p. ej., se trata de una DI central, gravídica o nefrógena), la poliuria provoca una reducción pequeña (1 a 2%) del agua corporal y un aumento equivalente de la osmolaridad plasmática y de la concentración de sodio plasmático que estimulan la sed y provocan un aumento compensador de la ingestión de agua. Como resultado de ello, *no aparecen signos físicos ni datos de laboratorio evidentes a menos que el paciente tenga además un defecto en el mecanismo de la sed* (véase más adelante en este capítulo) *o no beba por algún otro motivo.*

La magnitud del déficit de la función antidiurética es muy variable entre los distintos pacientes con DI central, gravídica o nefrógena. En algunos de ellos, el déficit de la secreción o de la acción de AVP es tan marcado que la diuresis basal se acerca al máximo (10 a 15 ml/min); ni siquiera un estímulo intenso, como las náuseas o la deshidratación grave, aumenta la concentración plasmática de AVP lo suficiente como para concentrar la orina. Sin embargo, en otros pacientes el déficit de la secreción o de la acción de AVP es menos pronunciado, y un estímulo moderado, como unas pocas horas de privación de líquidos, el consumo de tabaco o una reacción vasovagal, aumentan la concentración plasmática de la hormona lo suficiente como para provocar una antidiuresis profunda. La osmolaridad urinaria máxima de estos pacientes es inferior a la normal, fundamentalmente porque su capacidad de concentración máxima está temporalmente alterada por la propia poliuria crónica. No obstante, en algunos pacientes con DI central o nefrógena parcial, puede llegar a alcanzar incluso los 800 mosmol/litro.

La patogenia de la polidipsia y la poliuria de la polidipsia primaria es la opuesta a la de la DI central, nefrógena y gravídica. La excesiva ingestión de líquidos aumenta ligeramente el agua corporal, reduciendo la osmolaridad plasmática, la secreción de AVP y la concentración de la orina lo cual provoca un aumento compensador de la eliminación de agua urinaria libre que varía en proporción directa a la ingestión. Por consiguiente, es poco frecuente encontrar sobrehidratación clínicamente importante, a menos que algún fármaco o trastorno que estimule o imite la acción de la AVP

endógena interfiera con la diuresis acuosa compensadora.

En la forma dipsógena de la polidipsia primaria, la ingestión de líquidos es excesiva debido a que el umbral osmótico de la sed parece haberse reajustado a la izquierda, a menudo muy por debajo del umbral necesario para la liberación de AVP. Cuando se les somete a privación de líquidos o a otro estímulo osmótico o no osmótico agudo, siempre aumenta la concentración de la AVP plasmática, pero el incremento de la concentración urinaria habitualmente se encuentra por debajo de lo normal debido a que la capacidad renal para concentrar la orina también está disminuida por la poliuria crónica. Así pues, la respuesta antidiurética a estos estímulos puede ser indistinguible de la de los pacientes con DI parcial central, gravídica o nefrógena. Los pacientes con polidipsia psicógena o yatrógena reaccionan de manera semejante a la restricción de líquidos, pero no se quejan de sed y suelen ofrecer otras explicaciones a su ingestión elevada de líquidos.

Diagnóstico diferencial

Cuando existen síntomas como micción frecuente, enuresis, nicturia y sed persistente, aislados o en diversas combinaciones, se debe verificar la existencia de poliuria mediante la medición de la diuresis de 24 h. Se confirma cuando la excreción es mayor de 50 ml/kg (más de 3 500 ml en el caso de un varón que pesa 70 kg). Si la osmolaridad de la orina de 24 h es superior a 300 mosmol/L el paciente tiene una diuresis de solutos y hay que descartar diabetes mellitus no controlada u otras causas menos frecuentes de eliminación excesiva de solutos. Sin embargo, si la osmolaridad de la orina de 24 h es inferior a 300 mosmol/L, el paciente tiene una diuresis acuosa y debe sometérsele a nuevas pruebas para determinar qué tipo de DI padece.

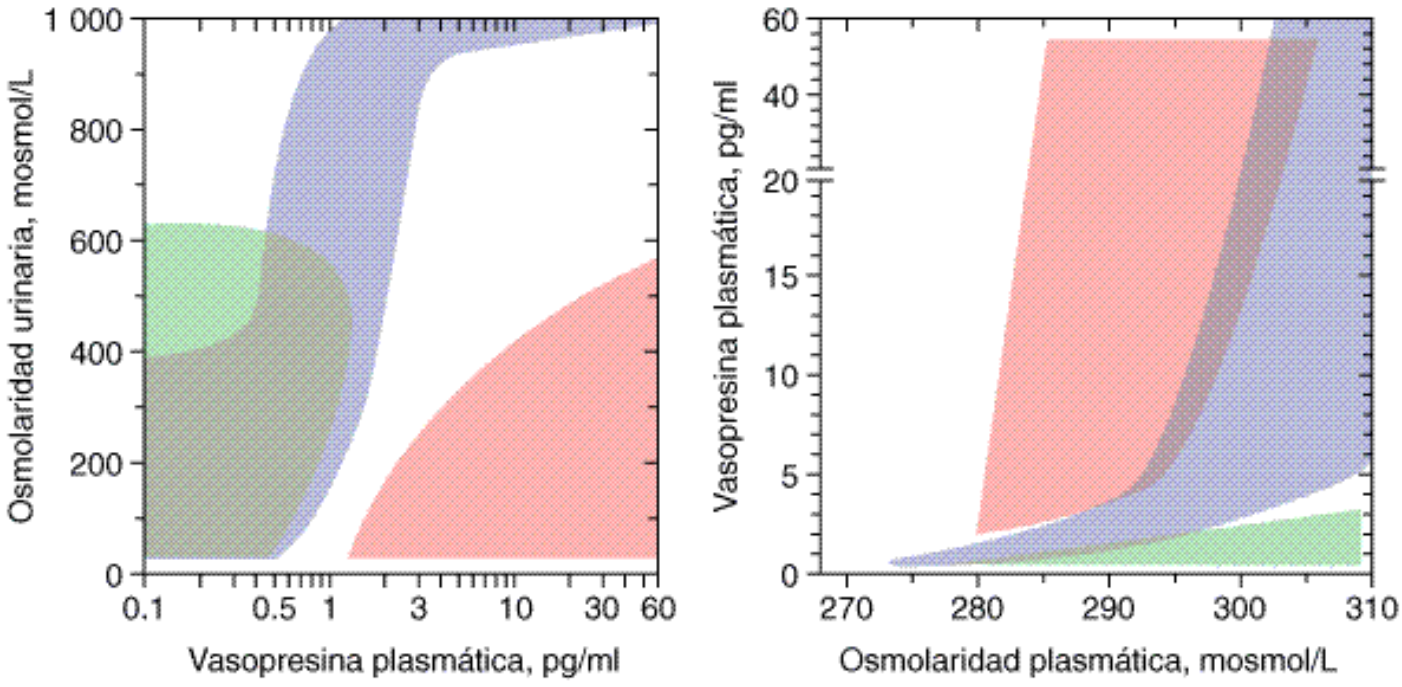
Para diferenciar los distintos tipos de DI, la historia, la exploración física y las pruebas sistemáticas de laboratorio son útiles, pero rara vez bastan, ya que no hay datos patognomónicos. La evaluación debe comenzar con una *prueba de privación de líquidos,* excepto en el raro caso en que el paciente esté claramente deshidratado a pesar de la ingestión libre de líquidos. Con el fin de reducir al mínimo la incomodidad del paciente, evitar la deshidratación excesiva y obtener la máxima información posible, la prueba se inicia por la mañana y se vigila estrechamente el equilibrio hídrico, determinando cada hora el peso corporal, la osmolaridad plasmática y la concentración plasmática de sodio, así como el volumen urinario y su osmolaridad.

Si la privación de líquidos no logra concentrar la orina (osmolaridad >300 mosmol/L, densidad >1.010) antes de que el peso corporal se reduzca en un 5% o la osmolaridad o el sodio plasmáticos supere el límite superior normal, quedan descartadas la polidipsia primaria y un defecto parcial de la secreción o la acción de la AVP. En estos pacientes suele ser posible diferenciar entre la DI central y la nefrógena administrando desmopresina (DDAVP, 0.03 μg/kg por vía subcutánea o intravenosa) y repitiendo la determinación de la osmolaridad urinaria 1 a 2 h más tarde. Un aumento superior al 50% indica una DI central grave, mientras que una respuesta menor o la ausencia de respuesta son un sólido argumento a favor de una DI nefrógena.

Sin embargo, en los pacientes que concentran su orina durante la privación de líquidos, el cambio

de la osmolaridad urinaria después de administrar desmopresina carece de utilidad para el diagnóstico diferencial porque los valores varían con amplitud y dentro de los mismos límites tanto en la polidipsia primaria como en la DI hipofisaria parcial y la DI nefrógena parcial. La mejor manera de distinguir entre estos tres trastornos es medir la AVP plasmática o urinaria antes de la prueba de privación de líquidos y durante ésta y analizar el resultado en relación con la osmolaridad plasmática o urinaria del momento (fig. 319-3). Este criterio siempre permite hacer la distinción entre la DI nefrógena parcial, la DI hipofisaria parcial y la polidipsia primaria. Además, se puede diferenciar entre la DI hipofisaria y la polidipsia primaria midiendo la hormona cuando la osmolaridad plasmática del sodio está claramente por arriba de los límites normales. Sin embargo, cuando el paciente puede concentrar la orina, el nivel de deshidratación hipertónica que se requiere es difícil de producir únicamente con la privación de líquidos y es necesario administrar solución salina hipertónica (al 3%) por vía intravenosa y repetir las mediciones de la AVP cuando la osmolaridad plasmática aumenta por arriba de 300 mosmol/L (Na^+ >145 mmol/L). Por lo general se llega a este punto en 30 a 120 min si la solución salina se administra a una velocidad de 0.1 ml/kg/min y el paciente no ingiere líquidos.

FIGURA 319-3.



Relación de la AVP plasmática con la osmolaridad urinaria (*izquierda*) y la osmolaridad plasmática (*derecha*) antes de la prueba de privación de líquidos y administración de solución salina hipertónica y durante ésta en individuos normales o pacientes que experimentan polidipsia primaria ( ), diabetes insípida hipofisaria ( ) o diabetes insípida nefrógena ( ).

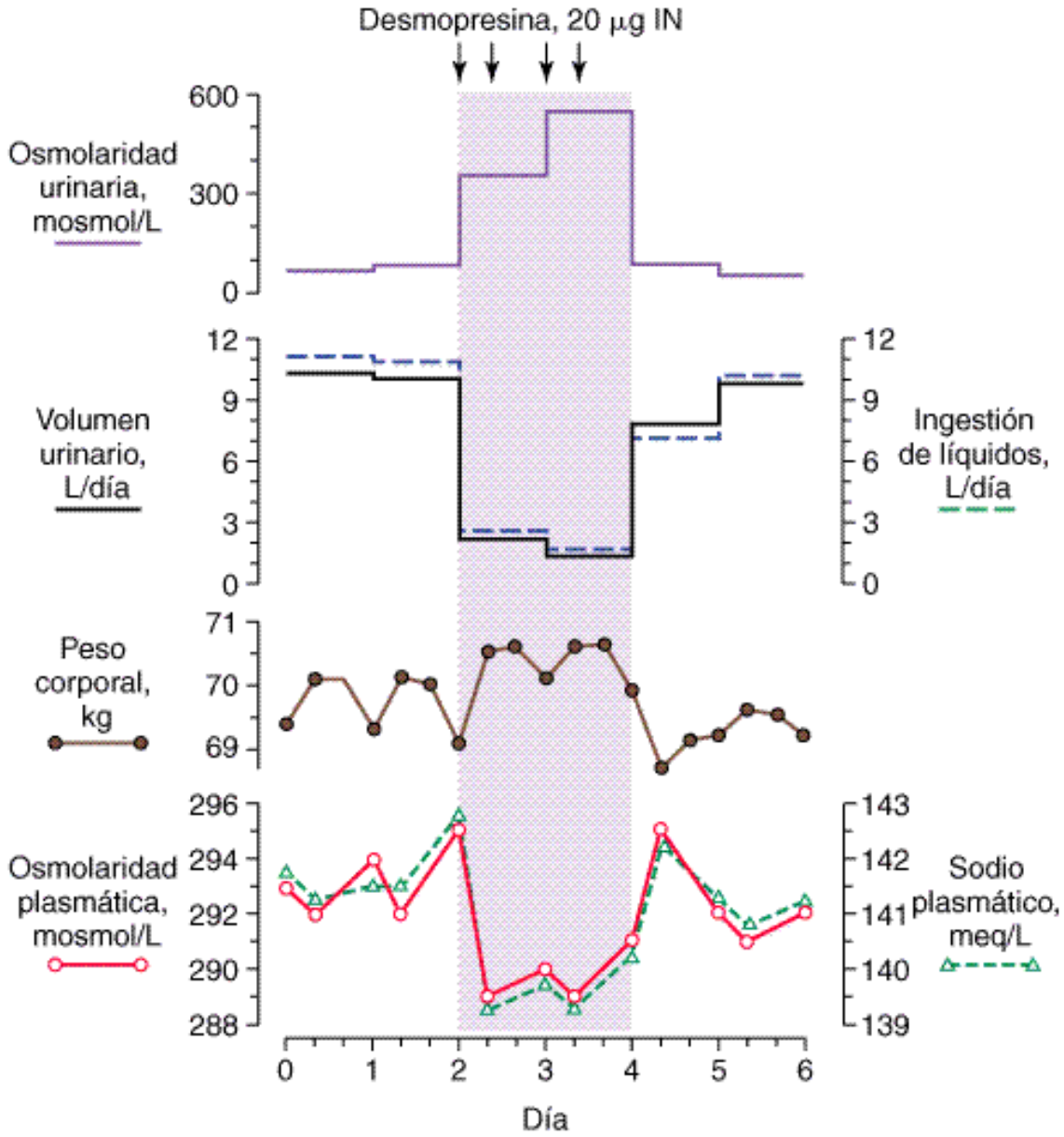
El estudio de imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging,* MRI) de la hipófisis y el hipotálamo puede contribuir al diagnóstico diferencial de la DI. En la mayoría de los adultos y los niños sanos, la hipófisis posterior emite una señal hiperintensa en las imágenes mediosagitales ponderadas en T1. Esta "mancha brillante" casi siempre falta o es anormalmente pequeña en los pacientes con DI central, mientras que está presente en el 80 a 90% de los pacientes con polidipsia

primaria. Por consiguiente, la presencia de una mancha brillante normal prácticamente excluye la existencia de DI central, mientras que su ausencia es un argumento a favor de este diagnóstico, aunque no lo demuestra. Así, los hallazgos de la MRI deben interpretarse con cautela y tomando en cuenta otros estudios diagnósticos como análisis de AVP o las diferentes respuestas al tratamiento.

Tratamiento

Los signos y síntomas de la DI central no complicada pueden eliminarse por completo mediante el tratamiento con DDAVP (desamino-D-arginina-8-vasopresina) (fig. 319-4), un análogo sintético de la vasopresina (fig. 319-1) que actúa selectivamente sobre los receptores V_2 aumentando la concentración de la orina y reduciendo el flujo urinario de forma dependiente de la dosis. Es también más resistente a la degradación que la AVP y su acción dura tres a cuatro veces más. La DDAVP se puede administrar por vía parenteral (IV o SC), inhalación nasal o por vía oral (en comprimidos). Las dosis que se requieren para controlar por completo la DI hipofisaria son muy variables, según el paciente y la vía de administración, pero suelen estar entre 1 y 2 μg dos o tres veces al día por vía parenteral, 10 a 20 μg en nebulización nasal o 100 a 400 μg dos o tres veces al día por vía oral. La acción inicia de inmediato, aproximadamente 15 min después de la inyección y 60 min después de la administración oral. Cuando se administra en dosis suficientes como para normalizar por completo la osmolaridad y el flujo urinarios, la DDAVP produce un aumento leve (1 a 3%) del agua corporal total y una reducción proporcional de la osmolaridad y la concentración de sodio plasmáticas que elimina rápidamente la sed y la polidipsia. Por consiguiente, el equilibrio hídrico se mantiene y no se desarrolla hiponatriemia a menos que el paciente tenga alguna otra anomalía de la osmorregulación de la sed o ingiera o reciba cantidades excesivas de líquidos por otros motivos. Por fortuna, la sed anormal afecta a menos del 10% de los pacientes con DI central, y las otras causas de ingestión excesiva de líquidos por lo general se eliminan advirtiendo al paciente sobre los riesgos de beber sin sed. Por tanto, la mayoría de los pacientes con DI central puede tomar desmopresina en dosis suficientes como para mantener una diuresis normal continua, y no necesitan soportar la inconveniencia y las molestias relacionadas con permitir un escape intermitente para prevenir una intoxicación hídrica.

FIGURA 319-4.



Efecto del tratamiento con desmopresina en el equilibrio hídrico de un paciente con diabetes insípida central no complicada. Obsérvese que el tratamiento reduce la sed y la ingestión de líquidos rápidamente y devuelve la diuresis a la normalidad, con sólo un leve aumento del agua corporal (peso) y una pequeña reducción de la osmolaridad/sodio plasmático. [De *Endocrinology and Metabolism, 4th ed, P Felig, L Frohman (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, con autorización.*]

La DI central también puede tratarse con clorpropamida (Diabinese). El mecanismo de esta acción antidiurética no se conoce con exactitud, pero puede estar relacionado con la potenciación del efecto de pequeñas cantidades de AVP o con una activación directa del receptor V_2. En pacientes con DI central tanto grave como parcial, las dosis de clorpropamida similares a las utilizadas en el tratamiento de la diabetes mellitus (125 a 500 mg una vez al día) aumentan la concentración urinaria y reducen el flujo urinario, la sed y la polidipsia de forma similar a la DDAVP. La antidiuresis casi siempre es suficiente como para reducir la diuresis en un 30 a 70%. Además, su efecto antidiurético puede aumentarse de forma considerable mediante el tratamiento simultáneo con un diurético tiazídico. Entre los efectos adversos de la clorpropamida está la hipoglucemia, que puede ser precipitada por reducciones graves de la ingestión calórica o ejercicio intenso; también puede producir una reacción al etanol como la del disulfiram (Antabuse). El tratamiento con clorpropamida

está contraindicado en caso de DI gestacional porque no se conoce su teratogenicidad.

La polidipsia primaria no puede tratarse con DDAVP de la forma habitual, ya que la inhibición sostenida de la diuresis acuosa compensadora casi siempre origina una intoxicación hídrica en un plazo de 24 a 48 h. La polidipsia yatrógena a menudo puede corregirse asesorando convenientemente al paciente; no obstante, no existe un tratamiento eficaz para la DI psicógena o dipsógena. En esta última, a menudo es posible controlar de forma segura la nicturia o la enuresis mediante la administración de una dosis única pequeña de DDAVP a la hora de acostarse. Si la dosis se ajusta cuidadosamente para que no proporcione más de 8 a 10 h de antidiuresis, no provocará una intoxicación hídrica, ya que los pacientes con DI dipsógena, al igual que los que tienen otras formas de DI, tienden a beber menos líquidos por la noche que durante el día.

Los signos y síntomas de la DI nefrógena no mejoran con el tratamiento con DDAVP ni con clorpropamida, pero pueden reducirse utilizando un diurético tiazídico, amilorida, o ambos, en combinación con una dieta escasa en sodio. En algunos pacientes también son útiles los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (p. ej., indometacina).

Hipernatriemia adípsica

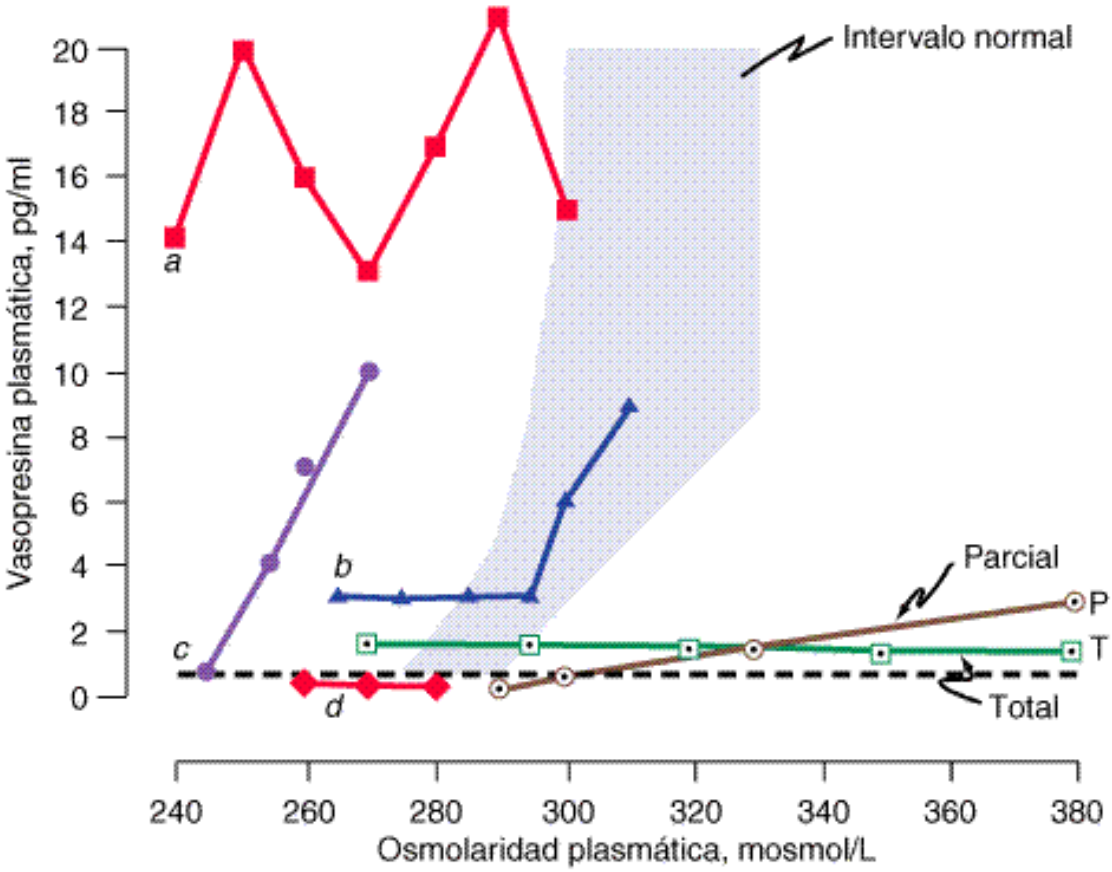
Características clínicas

La hipernatriemia adípsica se caracteriza por una deshidratación hipertónica crónica o recurrente y por una respuesta deficiente de la AVP a la estimulación osmótica. A pesar de la deshidratación, los pacientes tienen poca o nada de sed y es posible que se resistan a los intentos de quienes los cuidan de aumentar su ingestión oral de líquidos. La gravedad de la hipernatriemia es variable y se acompaña de signos proporcionales de hipovolemia, como taquicardia, hipotensión postural, hiperazoemia, hiperuricemia e hipopotasiemia. También pueden aparecer debilidad muscular, dolor, rabdomiólisis, hiperglucemia, hiperlipidemia e insuficiencia renal aguda.

Fisiopatología

La hipernatriemia adípsica se debe a agenesia o destrucción de los osmorreceptores hipotalámicos que regulan normalmente la sed y la secreción de AVP (fig. 319-5). La falta de sed y no beber agua suficiente para restituir las pérdidas renales y extrarrenales disminuyen el contenido corporal total de agua e incrementan la osmolaridad y el sodio plasmáticos. Aumentan también la actividad de renina plasmática y la secreción de aldosterona; la concentración plasmática de potasio disminuye como consecuencia del incremento de su excreción urinaria. Por lo general es posible identificar una enfermedad congénita o adquirida del hipotálamo como causa de la deficiencia de osmorreceptores, pero en ocasiones es idiopática (cuadro 319-2). La MRI demuestra de manera característica una mancha brillante de la hipófisis posterior normal, y también es normal la reacción de la AVP a los estímulos no osmóticos. En ocasiones está afectada la neurohipófisis, y el resultado es un defecto combinado del equilibrio de agua que es particularmente grave y difícil de tratar.

FIGURA 319-5.



Heterogeneidad de la disyunción de la osmorregulación en la hipernatriemia adípsica (*adipsic hypernatremia,* AH) y en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Cada línea representa esquemáticamente la relación de la AVP plasmática con la osmolaridad plasmática durante la sobrecarga de agua, la venoclisis de solución salina al 3%, o ambas, en otro paciente con AH (símbolos huecos) o SIADH (símbolos sólidos). El área sombreada indica el intervalo normal de esta relación. La línea discontinua horizontal indica el nivel de AVP plasmática por debajo del cual la hormona es indetectable y no suele provocar concentración de la orina. Las líneas P y T representan pacientes con un déficit selectivo de la regulación osmótica de la sed y de la AVP que puede ser parcial (○) o total (□). En esta última, la AVP plasmática no varía en respuesta a los aumentos o descensos de la osmolaridad plasmática, sino que permanece en un intervalo suficiente como para concentrar la orina, incluso si una sobrehidratación provoca una hiponatriemia hipotónica. En cambio, si el déficit de regulación osmótica es parcial (○), la rehidratación del paciente suprime la AVP plasmática a niveles que provocan dilución urinaria y poliuria antes de que la osmolaridad y el sodio plasmáticos se reduzcan a valores normales. Las líneas *a*-*d* representan diferentes defectos de la osmorregulación de la AVP plasmática observados en pacientes con SIADH. En *a* (■), la AVP plasmática está notablemente elevada y fluctúa ampliamente de forma no relacionada con los cambios de la osmolaridad plasmática, lo que indica una pérdida completa de la osmorregulación. En *b* (▲), la AVP plasmática permanece fija a un nivel ligeramente elevado hasta que la osmolaridad plasmática alcanza el intervalo normal, momento en el cual comienza a elevarse de forma adecuada, lo que indica que existe un defecto selectivo del componente inhibidor del mecanismo de osmorregulación. En *c* (●), la AVP plasmática se eleva guardando una estrecha relación con la osmolaridad plasmática incluso antes de que esta última alcance su intervalo normal, lo que indica que existe un reajuste bajo del osmostato. En *d* (◆), la AVP plasmática parece tener una osmorregulación normal, lo que sugiere que la antidiuresis inadecuada se debe a alguna otra anomalía.

Cuadro 319-2. Causas de hipernatriemia adípsica
Adquirida
Vascular: oclusión de la arteria comunicante anterior
Tumores
Primarios
Craneofaringioma
Pinealoma, germinoma
Meningioma
Glioma
Metastásicos (pulmón, mama)
Granulomas: Neurosarcoide
Histiocitosis
Traumatismos: Cerrados
Penetrantes (cirugía hipotalámico-hipofisaria)
Psicógena: depresión psicótica
Otros: Hidrocefalia
Neurodegenerativa
SIDA, encefalitis por citomegalovirus
Idiopática
Congénita
Malformación de la línea media (tabique y cuerpo calloso)
Microcefalia
Genética: autosómica recesiva (síndrome de Schinzel-Giedion)

Diagnóstico diferencial

La hipernatriemia adípsica debe distinguirse de la que tiene otras causas. A menudo estas distinciones se pueden hacer con base en la historia clínica, la exploración física y los estudios sistemáticos de laboratorio. Si un paciente consciente y con hipernatriemia importante niega tener sed o no bebe grandes cantidades de agua, podrá hacerse con confianza el diagnóstico de hipodipsia o adipsia. El diagnóstico se apoya en la comprobación de hipovolemia (hipotensión postural, hiperazoemia, hipopotasiemia, hiperuricemia, hiperreninemia) y deficiencia relativa de AVP plasmática. Es posible que durante la rehidratación, los pacientes desarrollen DI o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*, SIADH), dependiendo de que la deficiencia de la osmorregulación de AVP sea parcial o total (fig. 319-5). Si el paciente está confuso o se encuentra incapacitado para responder a las preguntas o beber, puede evaluarse la posibilidad de hipernatriemia adípsica después de haberlo rehidratado,

valorando la sed y la respuesta de la AVP plasmática a una prueba controlada de privación de líquidos y administración de solución salina hipertónica por vía intravenosa, similar a la descrita para la evaluación de la diabetes insípida.

Tratamiento

La hipernatriemia adípsica debe tratarse mediante la administración de agua por vía oral, si el paciente está alerta, o de solución salina al 0.45% por vía intravenosa si el paciente está confuso o no colabora. El número de litros de agua libre necesarios para corregir el déficit (Δ *FW*) puede calcularse a partir del peso corporal en kg (*body weight*, BW) y de la concentración de sodio sérico en mmol/L (*serum sodium concentration*, S_{Na}) mediante la fórmula $\Delta FW = 0.5BW \times [(S_{Na} - 140)/140]$. Si la glucosa sérica (*serum glucose*, S_{Glu}) está elevada, el S_{Na} medido debe corregirse (S_{Na}*) mediante la fórmula $S_{Na}^* = S_{Na} + [(S_{Glu} - 90)/36]$. Debe administrarse esta cantidad más una cantidad adicional para las pérdidas insensibles y urinarias continuas durante un período de 24 a 48 h. Si existe DI o si ésta se desarrolla durante la rehidratación, se administra también DDAVP en dosis habituales para reducir al mínimo las pérdidas urinarias. Si existen hiperglucemia, hipopotasiemia, o ambas, deben administrarse suplementos de insulina, de potasio, o de ambos. Estos parámetros, junto con la diuresis y la urea/creatinina plasmática deben vigilarse estrechamente durante el tratamiento buscando signos de DI, SIADH o insuficiencia renal aguda incipientes.

Una vez que se corrige el desequilibrio hidroelectrolítico agudo, se efectúan MRI y pruebas de función de la adenohipófisis. También debe establecerse un plan terapéutico a largo plazo para prevenir o reducir al mínimo la reaparición del desequilibrio, que incluya un método práctico que el paciente pueda aplicar para regular el aporte de líquidos con arreglo a las variaciones diarias del equilibrio hídrico. La forma más eficaz de conseguir estos objetivos es prescribir DDAVP o clorpropamida para controlar completamente la DI, si existe, y enseñar al paciente a usar las variaciones diarias del peso corporal para ajustar la ingestión de líquidos. La prescripción de un consumo constante de líquidos es menos satisfactoria porque no tiene en cuenta las grandes variaciones de las pérdidas insensibles que inevitablemente se producen.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Secreción y acción excesivas de la vasopresina

Hiponatriemia

Características clínicas

(véase también el cap. 41.) La secreción excesiva o el aumento de la acción de la AVP provoca la producción de un volumen menor de orina muy concentrada. Si no se acompaña de una reducción proporcional de la ingesta de líquidos, la disminución de la capacidad de supresión de la AVP originará retención de agua y disminución de la osmolaridad y del sodio plasmático. Si la hiponatriemia se desarrolla gradualmente o ha estado presente durante varios días, puede ser asintomática. Sin embargo, si se desarrolla de forma aguda casi siempre se acompaña de síntomas y signos de intoxicación hídrica, como cefalea leve, confusión, anorexia, náuseas, vómitos, coma y convulsiones. La hiponatriemia grave puede ser letal. Dependiendo de la causa del aumento de la antidiuresis, también pueden aparecer sed e ingestión de líquidos inadecuadas desde el punto de vista osmótico, así como otras alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico.

Etiología

La antidiuresis osmóticamente inadecuada puede deberse a un defecto primario en la secreción o acción de la AVP, o ser secundaria a un estímulo no osmótico, como hipovolemia, hipotensión o déficit de glucocorticoides. Las formas primarias suelen denominarse SIADH o hiponatriemia euvolémica (tipo III). Tienen muy diversas causas, incluidas producción ectópica de AVP por un cáncer de pulmón u otras neoplasias, liberación eutópica a consecuencia de diversas enfermedades o de la administración de diferentes fármacos, y la administración exógena de AVP, DDAVP o grandes dosis de oxitocina (cuadro 319-3). Las formas ectópicas se deben a la expresión anormal, y cabe suponer no regulada, del gen que codifica la AVP-NPII por neoplasias malignas primarias o metastásicas. No suelen remitir a menos que se elimine la fuente de producción ectópica. Las formas eutópicas se manifiestan más a menudo en pacientes con infecciones agudas o accidentes cerebrovasculares, pero se desconocen los mecanismos por los cuales alteran la osmorregulación. Una forma de hiponatriemia aguda o crónica muy similar al SIADH se debe a la estimulación de la secreción de AVP por náuseas prolongadas o por un déficit aislado de glucocorticoides. En estos pacientes, el exceso de secreción de AVP puede corregirse rápidamente y de forma completa mediante tratamientos específicos (antieméticos o glucocorticoides) que no son de utilidad en otras formas de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Cuadro 319-3. Causas del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

Neoplasias
Carcinomas
Pulmón
Duodeno
Páncreas
Ovario
Vejiga, uréter
Otras neoplasias
Timoma
Mesotelioma
Adenoma bronquial
Carcinoide
Gangliocitoma
Sarcoma de Ewing
Traumatismo craneoencefálico (cerrado y penetrante)
Infecciones
Neumonía, bacteriana o vírica
Absceso, pulmón o encéfalo
Cavitación (aspergilosis)
Tuberculosis, pulmón o encéfalo
Meningitis, bacteriana o vírica
Encefalitis
SIDA
Origen vascular
Oclusiones cerebrovasculares, hemorragia
Trombosis del seno cavernoso
Origen neurológico
Síndrome de Guillain-Barré
Esclerosis múltiple
Delirium tremens
Esclerosis lateral amiotrófica
Hidrocefalia

Psicosis
Neuropatía periférica
Malformaciones congénitas
Agenesia del cuerpo calloso
Labio leporino/fisura palatina
Otros defectos de la línea media
Origen metabólico
Porfiria intermitente aguda
Pulmonar
Asma
Neumotórax
Respiración con presión positiva
Fármacos
Vasopresina o desmopresina
Clorpropamida
Oxitocina, dosis altas
Vincristina
Carbamazepina
Nicotina
Fenotiazinas
Ciclofosfamida
Antidepresivos tricíclicos
Inhibidores de la monoaminooxidasa
Inhibidores de la recaptación de serotonina

Las formas secundarias de antidiuresis inadecuada desde el punto de vista osmótico suelen dividirse en dos grupos: hiponatriemia de tipo I (hipervolémica) e hiponatriemia de tipo II (hipovolémica). La hiponatriemia de tipo I se produce en los estados de retención de sodio con formación de edema como sucede en la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis o la nefrosis; se cree que se debe a reducción del volumen "efectivo" de sangre. La hiponatriemia de tipo II se produce en los estados de disminución de sodio como gastroenteritis aguda, abuso de diuréticos o déficit de mineralocorticoides, y probablemente se deba a una reducción del volumen de sangre o de la presión arterial, o de ambos.

Fisiopatología

En el SIADH, la interferencia en la supresión osmótica de la AVP sólo produce expansión y dilución significativas de los líquidos corporales si la ingestión de agua supera la tasa de pérdidas insensibles

y urinarias. Estas anomalías de la ingestión de agua a menudo se deben a un defecto relacionado con la osmorregulación de la sed, pero también pueden estar causadas por factores psicógenos o yatrógenos, como la administración de líquidos intravenosos.

En el SIADH, el defecto de osmorregulación de la función antidiurética puede adoptar una de cuatro formas específicas (fig. 319-5). En una de ellas, la secreción de AVP conserva una respuesta completa a los cambios de la osmolaridad y el sodio plasmáticos, pero el umbral o valor establecido del sistema de osmorregulación es anormalmente bajo. Los pacientes con este reajuste bajo del osmostato se diferencian de los que tienen otros tipos de defectos de osmorregulación en que son capaces de suprimir al máximo la AVP plasmática y de diluir la orina si su ingestión de líquidos es lo suficientemente elevada como para reducir la osmolaridad y sodio plasmáticos al nuevo valor establecido. Otro subgrupo, de menor tamaño (aproximadamente el 10% del total), no tiene un efecto demostrable sobre la osmorregulación de la AVP (fig. 319-5). Así, la antidiuresis inadecuada puede deberse a otras anomalías, como mayor sensibilidad renal al efecto antidiurético de niveles normalmente bajos de AVP o activación de los canales de agua de acuaporina 2 por un mecanismo independiente de la AVP y de los receptores V_2.

La expansión del volumen extracelular que deriva de una retención excesiva de agua en el SIADH también produce aumento de la hormona natriurética auricular, supresión de la actividad de renina plasmática y aumento compensador de la eliminación de sodio urinario que sirve para reducir la hipervolemia, pero que empeora la hiponatriemia. Así, la hiponatriemia se debe a una reducción del sodio corporal total además de aumento del agua corporal total. La retención aguda de agua y el descenso del sodio plasmático también provocan un aumento del volumen intracelular. La inflamación cerebral resultante aumenta la presión intracraneal y probablemente cause los síntomas agudos de la intoxicación acuosa. Tras varios días, esta expansión del volumen intracelular puede reducirse por la inactivación o la eliminación de los solutos intracelulares, con lo que remiten los síntomas que a menudo acompañan a la hiponatriemia de mayor duración.

En la hiponatriemia de tipo I (edematosa) o de tipo II (hipovolémica), la inhibición osmótica de la AVP y de la concentración de la orina se contrarresta por un estímulo hemodinámico debido a una reducción sustancial del volumen sanguíneo efectivo o absoluto. En ambos casos, la supresión inadecuada de la AVP parece deberse a este reajuste bajo del osmostato. La consiguiente antidiuresis suele verse potenciada por la reducción del aporte distal de filtrado por mayor reabsorción de sodio en las nefronas proximales secundaria a la hipovolemia. Si no se acompaña de una reducción proporcional de la ingestión de agua, la marcada reducción de la diuresis también genera expansión y dilución de los líquidos corporales con síntomas de hiponatriemia. Esto atenúa, pero no elimina por completo, la antidiuresis, ya que la cantidad de agua retenida suele ser insuficiente para corregir totalmente la hipovolemia efectiva o absoluta. Por consiguiente, a diferencia de lo que sucede en el SIADH, la actividad de la renina plasmática está elevada y causa hiperaldosteronismo secundario e hiperpotasiemia. La alteración del equilibro de sales y agua subyacente a la hiponatriemia también se diferencia de la del SIADH en el hecho de que en el tipo I

están aumentados el sodio corporal total y el agua, mientras que en el tipo II ambos están reducidos.

Diagnóstico diferencial

El SIADH es un diagnóstico de exclusión que se realiza con base en historia clínica, exploración física e información de laboratorio. En el paciente con hiponatriemia se debe descartar la posibilidad de dilución simple causada por cambio osmótico de agua desde el espacio intracelular hacia el extracelular. Esto se hace midiendo la glucosa y la osmolaridad plasmáticas. Si la glucosa no está elevada lo suficiente como para explicar la hiponatriemia [el sodio sérico disminuye cerca de 1 meq/L por cada incremento de 2.0 mmol/L de la glucosa (36 mg/100 ml)], o la osmolaridad plasmática está reducida en proporción con el sodio (cada disminución del sodio sérico de 1 meq/L debe reducir la osmolaridad plasmática en cerca de 2 mosmol/L), la hiponatriemia será "verdadera" y podrá clasificarse con los indicadores clínicos ordinarios del volumen del líquido extracelular (cuadro 319-4). Si los resultados son ambiguos o contradictorios, puede ser de utilidad determinar la tasa de eliminación urinaria de sodio o la actividad de renina plasmática. Sin embargo, estas determinaciones pueden ser engañosas si el SIADH está estabilizado o en proceso de resolución, o si el paciente tiene una hiponatriemia de tipo II debida a un defecto primario de la conservación renal de sodio, abuso subrepticio de diuréticos o hipoaldosteronismo hiporreninémico. Este último puede sospecharse si el potasio sérico está elevado en lugar de reducido, como suele suceder en la hiponatriemia de tipos I y II. En la actualidad, las determinaciones de AVP plasmática no tienen valor diagnóstico, ya que presentan la misma amplia variabilidad de anomalías en los tres tipos de hiponatriemia. En los pacientes que cumplen los criterios clínicos de hiponatriemia (euvolémica) tipo III, también debe determinarse el cortisol plasmático para descartar una insuficiencia suprarrenal secundaria no sospechada. Si el cortisol es normal y no hay otra causa evidente del SIADH, debe realizarse una meticulosa búsqueda de un posible cáncer de pulmón oculto.

Cuadro 319-4. Diagnóstico diferencial de la hiponatriemia con base en la valoración clínica del volumen del líquido extracelular (ECFV)

Datos clínicos	Tipo I, hipervolémica	Tipo II, hipovolémica	Tipo IIIA, euvolémica	Tipo IIIB, euvolémica (SIADH)
Historia				
CHF, cirrosis o nefrosis	Sí	No	No	No
Pérdida de sal y agua	No	Sí	No	No

Deficiencia de ACTH o cortisol, náuseas y vómitos o ambas cosas	No	No	Sí	No
Exploración física				
Edema generalizado, ascitis	Sí	No	No	No
Hipotensión postural	Quizá	Quizá	Quizá[a]	No
Estudios de laboratorio				
BUN, creatinina	Elevados a normales	Elevados a normales	Bajos a normales	Bajos a normales
Ácido úrico	Elevado a normal	Elevado a normal	Bajo a normal	Bajo a normal
Potasio sérico	Bajo a normal	Bajo a normal[b]	Normal[c]	Normal
Albúmina sérica	Baja a normal	Elevada a normal	Normal	Normal
Cortisol sérico	Normal a elevado	Normal a elevado[d]	Bajo[e]	Normal
Actividad de renina plasmática	Elevada	Elevada	Baja[f]	Baja
Sodio urinario (meq/unidad detiempo)[g]	Bajo	Bajo[h]	Elevado[i]	Elevado[i]

[a] Puede ocurrir hipotensión postural en la insuficiencia suprarrenal secundaria (dependiente de la ACTH) aunque el volumen del líquido extracelular (*extracellular fluid volume*, ECFV) y la aldosterona suelen ser normales.

[b] El potasio sérico puede estar elevado si la hipovolemia se debe a deficiencia de aldosterona.

[c] El potasio puede estar bajo si los vómitos producen alcalosis.

[d] El cortisol sérico es bajo si la hipovolemia se debe a insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison).

[e] El cortisol sérico será normal o elevado si la causa son náuseas y vómitos en vez de insuficiencia suprarrenal secundaria (dependiente de ACTH).

[f] La actividad de renina plasmática está elevada si la causa es insuficiencia suprarrenal secundaria (dependiente de ACTH).

[g] El sodio urinario debe expresarse como la *tasa de excreción* más que la concentración. En el adulto hiponatrémico puede considerarse elevada la tasa de excreción que pasa de 25 meq/día (o de 25 μeq/mg de creatinina).

[h] La tasa de excreción urinaria de sodio puede ser elevada si la hipovolemia se debe a abuso de diuréticos, insuficiencia suprarrenal primaria u otras causas de pérdida renal de sodio.

[i] La tasa de excreción urinaria de sodio puede ser baja si la ingestión se encuentra limitada por los síntomas o el tratamiento.

Nota: SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética; CHF, insuficiencia cardíaca congestiva (*congestive heart failure*); ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*); BUN, nitrógeno de la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*).

Tratamiento

En el SIADH agudo, el pilar del tratamiento de la hiponatriemia es la restricción de la ingestión total de líquidos a menos de la suma de las pérdidas insensibles y la diuresis. La ingestión total debe incluir el agua derivada de los alimentos (300 a 500 ml/día). Debido a que las pérdidas insensibles en los adultos suelen corresponder aproximadamente a 500 ml/día, la ingestión discrecional total (la totalidad del agua en forma líquida) debe ser como mínimo 500 ml menos que la diuresis. Si se consigue, este déficit suele reducir el agua corporal y aumenta el sodio sérico aproximadamente un 1 a 2% al día. Si se desea una corrección más rápida de la hiponatriemia para eliminar los síntomas y signos graves, la restricción de líquidos puede complementarse con venoclisis de solución salina hipertónica (3%). Este tratamiento tiene la ventaja de que corrige el déficit de sodio que es parcialmente responsable de la hiponatriemia, además de que provoca una diuresis de solutos que sirve para eliminar parte del exceso de agua. Sin embargo, si la hiponatriemia ha estado presente durante más de 24-48 h y se corrige con excesiva rapidez, la venoclisis de solución salina podría producir una mielinólisis pontina central, un síndrome neurológico agudo que puede poner en peligro la vida del paciente y que se caracteriza por tetraparesia, ataxia y movimientos extraoculares anormales. Las siguientes directrices parecen reducir al mínimo, si no eliminar, el riesgo de esta complicación: la solución salina al 3% debe administrarse a una velocidad ≤0.05 ml/ kg de peso corporal/ min; debe controlarse continuamente el efecto mediante determinaciones inmediatas del sodio sérico al menos una vez cada 2 h, y la venoclisis debe interrumpirse tan pronto como el sodio sérico aumente en 12 mmol/L o alcance 130 mmol/L, lo que suceda primero. También se debe vigilar la diuresis de forma continua, ya que la remisión espontánea del SIADH puede provocar una diuresis acuosa aguda que acelere enormemente la velocidad de elevación del sodio sérico producida por la restricción de líquidos y la venoclisis de solución salina al 3 por ciento.

En el SIADH crónico, la hiponatriemia puede reducirse al mínimo o eliminarse mediante el tratamiento con demeclociclina, 150 a 300 mg por vía oral tres o cuatro veces al día, o con fludrocortisona, 0.05 a 0.2 mg por vía oral dos veces al día. El efecto de la demeclociclina se manifiesta entre los siete y 14 días, y se debe a la producción de una forma reversible de DI nefrógena. La fototoxicidad y la hiperazoemia son efectos secundarios potenciales de este tratamiento. El efecto de la fludrocortisona se manifiesta también en una a dos semanas, y se debe

en parte a un aumento de la retención de sodio y, posiblemente, a la inhibición de la sed. También aumenta la eliminación urinaria de potasio, que puede ser necesario reponer a través de la dieta o con suplementos. La fludrocortisona puede inducir hipertensión, que en algunos casos requiere interrumpir el tratamiento.

Es probable que uno o más antagonistas no peptídicos de la AVP que bloquean el efecto antidiurético de la AVP sean aprobados pronto para su uso en Estados Unidos. Los estudios preliminares con estos antagonistas en el SIADH agudo y crónico indican que producen un aumento de la eliminación de agua libre urinaria dependiente de la dosis; si se combina con una restricción moderada de la ingestión de líquidos, el agua corporal se reduce gradualmente y la hiponatriemia se corrige sin ningún efecto adverso. Por consiguiente, podrían convertirse en el tratamiento de elección para aquellas formas de SIADH en las que existe una secreción inadecuada de AVP que no puede corregirse con otro tratamiento más específico como con antieméticos o glucocorticoides.

Cuando un síndrome de tipo SIADH se debe a náuseas y vómitos prolongados o a un déficit aislado de glucocorticoides, todas las anomalías pueden corregirse rápidamente y por completo administrando un antiemético o hidrocortisona. Al igual que con otros tratamientos, deben tomarse precauciones para asegurarse de que el sodio sérico no se eleve demasiado rápido ni en exceso.

En la hiponatriemia de tipo I, el único tratamiento disponible en la actualidad es la restricción estricta de líquidos, la administración de urea o manitol para producir la diuresis de solutos y la administración de cardiotónicos o de albúmina sérica para corregir la hipovolemia efectiva. Ninguno de estos tratamientos es particularmente eficaz y alguno de ellos (p. ej., la administración de manitol o de albúmina) tienen riesgos importantes. La venoclisis de solución salina hipertónica está contraindicada porque empeora la retención de sodio y el edema y puede desencadenar una descompensación cardiovascular. Sin embargo, los estudios preliminares indican que los antagonistas de la AVP pueden ser casi tan eficaces y seguros en la hiponatriemia de tipo I como lo son en el SIADH. Por consiguiente, también pueden convertirse en el tratamiento de elección para esta forma de hiponatriemia.

En la hiponatriemia de tipo II, el defecto de la secreción de AVP y el equilibrio hídrico se corrigen con rapidez y facilidad al detener la pérdida de sodio y agua y reponer los déficit por vía oral o mediante venoclisis de solución salina hipertónica o normal. Al igual que con el tratamiento de otras formas de hiponatriemia, deben tomarse precauciones para que el sodio plasmático no aumente con excesiva rapidez. La restricción de líquidos o la administración de antagonistas de la AVP están contraindicadas, ya que sólo agravarían la disminución de volumen subyacente y podrían provocar una descompensación cardiovascular.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Adrogue HJ, Madias NE: Hyponatremia. N Engl J Med 342:1581, 2000 [PMID: 10824078]

Hansen LK et al: The genetic basis of familial neurohypophyseal diabetes insipidus. Trends Endocrinol Metab 8:363, 1997

Robertson GL: Antidiuretic hormone: Normal and disordered function. Endocrinol Metab Clin North Am 30:671, 2001 [PMID: 11571936]

Verbalis JG: Vasopressin V_2 receptor antagonists. J Mol Endocrinol 29:1, 2002 [PMID: 12200224]

Wong LL, Verbalis JG: Systemic disease associated with disorders of water homeostasis. Endocrinol Metab Clin North Am 31:121, 2002 [PMID: 12055984]

Adrogue HJ: Hypernatremia. N Engl J Med 342:1493, 2000 [PMID: 10816188]

Agre P et al: Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine. J Physiol 542:3, 2002 [PMID: 12096044]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

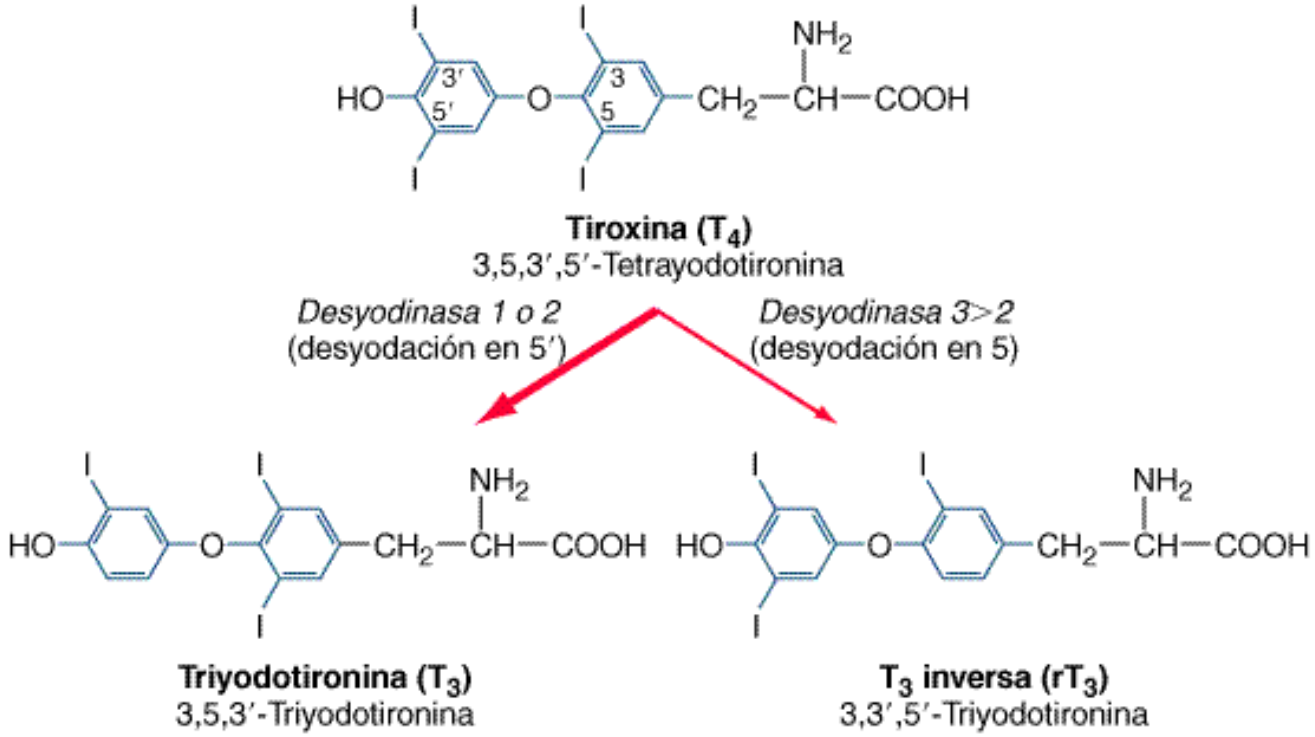
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de la glándula tiroides: introducción

La glándula tiroides produce dos hormonas relacionadas, tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) (fig. 320-1). Al actuar por medio de receptores nucleares, estas hormonas desempeñan una función de fundamental importancia en la diferenciación celular durante el desarrollo y ayudan a conservar la homeostasis termogénica y metabólica en el adulto. Los trastornos de la glándula tiroides son resultado, primordialmente, de procesos autoinmunitarios que estimulan la sobreproducción de hormonas tiroideas (*tirotoxicosis*) o producen destrucción glandular y deficiencia hormonal (*hipotiroidismo*). Además, los nódulos benignos y diversas formas de cáncer tiroideo son relativamente frecuentes y fáciles de descubrir mediante la exploración física.

FIGURA 320-1.



Estructura de las hormonas tiroideas. La tiroxina (T_4) contiene cuatro átomos de yodo. La desyodación genera la potente hormona triyodotironina (T_3), o la hormona inactiva, la T_3 inversa (rT_3).

Anatomía y desarrollo

La glándula tiroides se localiza en el cuello, en situación anterior a la tráquea, entre el cartílago

cricoides y la escotadura yugular del esternón. La glándula tiroides (del griego *thyreos*, escudo, y *eidos*, forma) consta de dos lóbulos conectados por un istmo. Normalmente tiene un peso de 12 a 20 g, está muy vascularizada y es de consistencia blanda. En la región posterior de cada uno de los cuatro polos de la tiroides se localiza una glándula paratiroidea que produce hormona paratiroidea (cap. 332). Los nervios laríngeos recurrentes atraviesan los bordes laterales de la glándula tiroides y deben identificarse durante la cirugía tiroidea con el fin de evitar la parálisis de las cuerdas vocales.

La tiroides se desarrolla a partir del suelo de la faringe primitiva durante la tercera semana de gestación. Emigra desde el agujero ciego, en la base de la lengua, por el conducto tirogloso para alcanzar su ubicación definitiva en el cuello. Esta característica explica la localización ectópica de tejido tiroideo en la base de la lengua (tiroides lingual) que se observa en raras ocasiones, así como la presencia de quistes del conducto tirogloso a lo largo de este trayecto. La síntesis de hormonas tiroideas comienza aproximadamente en la semana 11 de gestación.

Las glándulas paratiroides inferiores emigran de la tercera bolsa faríngea (glándulas inferiores) y las superiores de la cuarta, antes de quedar incluidas en la glándula tiroides. Los derivados de la cresta neural del cuerpo último branquial dan lugar a las células medulares de la tiroides, que producen calcitonina, una hormona hipocalcemiante. Las células C se encuentran distribuidas por toda la glándula tiroides, aunque su densidad es mayor en la unión entre el tercio superior y los dos tercios inferiores.

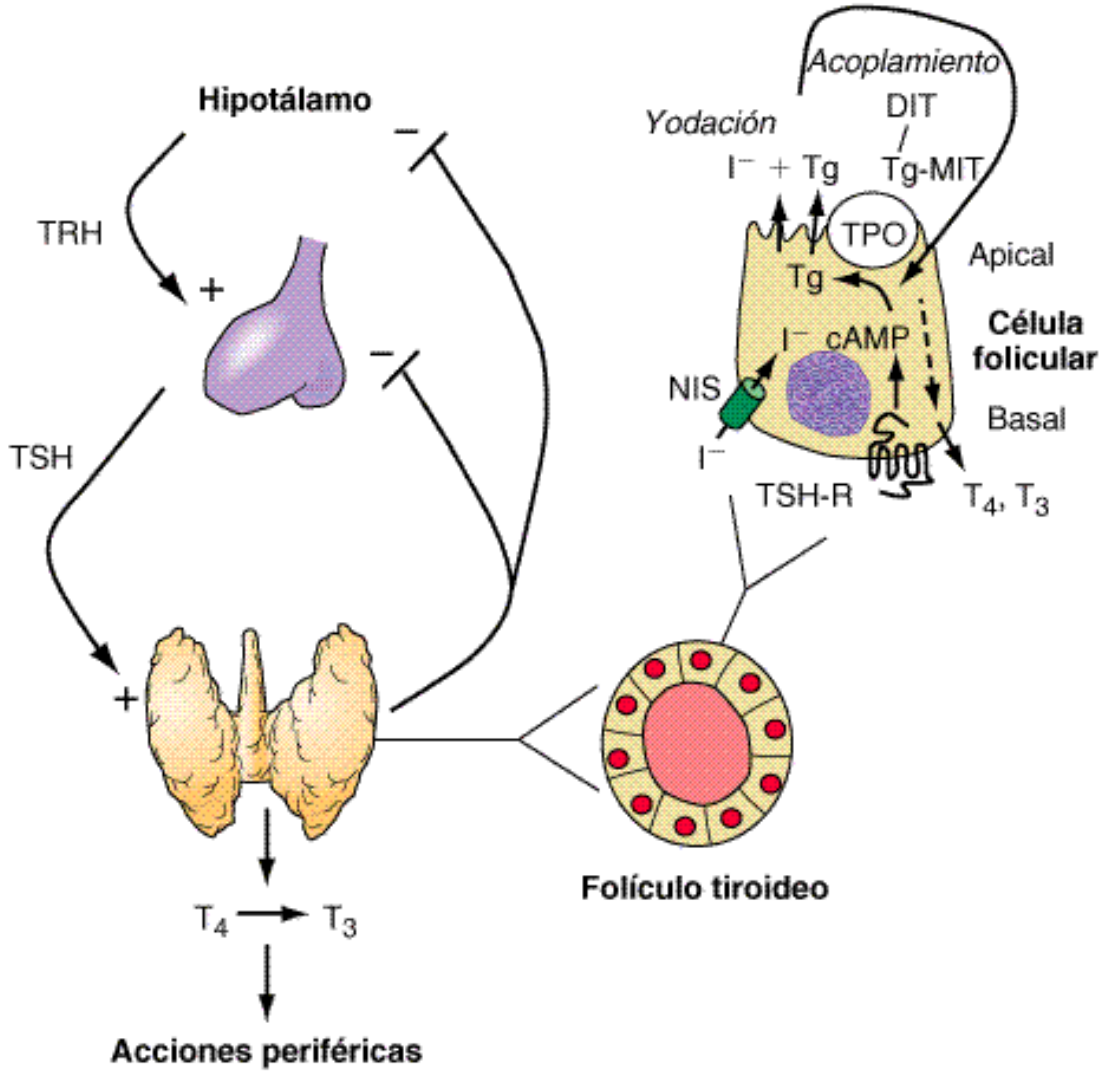
El desarrollo de la glándula tiroides está controlado por una serie de factores de transcripción del desarrollo. Los factores de transcripción de la tiroides (*thyroid transcription factors*, TTF) 1 (también denominado NKX2A) y TTF-2 (también denominado FKHL15) y las homeosecuencias emparejadas-8 (*paired homeobox-8*, PAX-8) se expresan selectivamente, pero no exclusivamente, en la glándula tiroides. De forma combinada, dirigen el desarrollo de las células tiroideas y la inducción de genes específicos de esta glándula, como los que codifican la tiroglobulina (Tg), la peroxidasa tiroidea (*thyroid peroxidase*, TPO), el simportador de sodio/yoduro (*sodium iodide symporter*, NIS) y el receptor de hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone receptor*, TSH-R). Las mutaciones de estos factores de transcripción del desarrollo o de sus genes diana son causas poco frecuentes de agenesia o de dishormonogénesis tiroideas, y pueden causar hipotiroidismo congénito (cuadro 320-1). Este último padecimiento es lo suficientemente frecuente (alrededor de uno de cada 4 000 recién nacidos) como para que en la actualidad se realice la detección sistemática neonatal de este padecimiento en la mayor parte de los países industrializados (véase más adelante en este capítulo). Aunque se desconocen las causas subyacentes de gran parte de los casos de hipotiroidismo congénito, el tratamiento precoz con restitución de hormona tiroidea evita la aparición de anomalías del desarrollo potencialmente graves.

Cuadro 320-1. Causas genéticas de hipotiroidismo congénito

Proteína génica defectuosa	Forma de herencia	Consecuencias
PROP-1	Autosómica recesiva	Deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias con preservación de la corticotropina
PIT-1	Autosómica recesiva	Deficiencias combinadas de hormona del crecimiento, prolactina y hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH)
	Autosómica dominante	
TSHβ	Autosómica recesiva	Deficiencia de TSH
TTF-1	Autosómica dominante	Hipoplasia tiroidea variable, coreoatetosis, problemas pulmonares
TTF-2	Autosómica recesiva	Agenesia tiroidea, atresia de las coanas, pelo erizado
PAX-8	Autosómica dominante	Disgenesia tiroidea
Receptor de TSH	Autosómica recesiva	Resistencia a la TSH
$G_s\alpha$ (osteodistrofia hereditaria de Albright)	Autosómica dominante	Resistencia a la TSH
Simportadora de Na^+/I^-	Autosómica recesiva	Incapacidad para transportar yoduro
THOX2	Autosómica dominante	Defecto de la organificación
Peroxidasa tiroidea	Autosómica recesiva	Organificación defectuosa del yoduro
Tiroglobulina	Autosómica recesiva	Síntesis defectuosa de hormona tiroidea
Pendrina	Autosómica recesiva	Síndrome de Pendred: sordera sensitivoneural y defecto parcial de la organificación en la glándula tiroides
Deshalogenasa	Autosómica recesiva	Pérdida de la reutilización de yodo

La glándula tiroides madura contiene numerosos folículos compuestos de células foliculares tiroideas que rodean una sustancia coloidal secretada que contiene grandes cantidades de tiroglobulina, el precursor proteínico de las hormonas tiroideas (fig. 320-2). Las células foliculares de la tiroides están polarizadas, es decir, la superficie basolateral se encuentra en aposición con el torrente sanguíneo, mientras que una superficie apical mira hacia la luz folicular. El aumento de la demanda de hormona tiroidea, habitualmente señalada por la unión de la hormona estimulante del tiroides o tirotropina (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) a su receptor en la superficie basolateral de las células foliculares, provoca la reabsorción de Tg de la luz folicular; ésta se somete a un proceso de proteólisis en el interior de la célula para generar hormonas tiroideas, que serán secretadas al torrente sanguíneo.

FIGURA 320-2.



Regulación de la síntesis de hormonas tiroideas. *Izquierda.* Retroalimentación de las hormonas tiroideas T_4 y T_3 para inhibir la producción hipotalámica de hormona liberadora de tirotropina (TRH) o la producción hipofisaria de hormona estimulante de tiroides (TSH). La TSH estimula la producción tiroidea de T_4 y T_3. *Derecha.* Los folículos tiroideos están formados por células epiteliales tiroideas que rodean una sustancia coloidal proteinácea, que contiene tiroglobulina. Las células foliculares, que están polarizadas, sintetizan tiroglobulina y realizan la biosíntesis de hormonas tiroideas (véanse los detalles en el texto). TSH-R, receptor de la hormona estimulante de tiroides; Tg, tiroglobulinas; NIS, simportador de sodio-yodo; TPO, peroxidasa tiroidea; DIT, diyodotirosina (*di-iodotyrosine*); MIT, monoyodotirosina (*monoiodotyrosine*).

Regulación del eje tiroideo

La TSH, secretada por las células tirotropas de la adenohipófisis, desempeña un papel crucial en el control del eje tiroideo, y es el mejor marcador fisiológico de la acción de las hormonas tiroideas. La TSH es una hormona de 31 kDa compuesta de sub-unidades alfa y beta; la subunidad alfa es común a las demás hormonas glucoproteínicas [hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG)], mientras que la subunidad beta de la TSH es específica de esta hormona. El alcance y la naturaleza de la modificación de los hidratos de carbono están regulados por la estimulación de la hormona liberadora de tirotropina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) e influyen en la actividad biológica de la hormona.

El eje tiroideo es un ejemplo clásico de un circuito de retroalimentación endocrino. La TRH hipotalámica estimula la producción hipofisaria de TSH, la cual, a su vez, estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas actúan por retroalimentación negativa inhibiendo la producción de TRH y de TSH (fig. 320-2). El "punto de ajuste" en este eje es el establecido por la TSH. La TRH es el regulador positivo principal de la síntesis y la secreción de TSH. La secreción máxima de TSH ocurre aproximadamente 15 min después de la administración de TRH exógena. La dopamina, los glucocorticoides y la somatostatina suprimen la TSH, pero no tienen gran importancia desde el punto de vista fisiológico, excepto cuando estos agentes se administran en dosis farmacológicas. Los niveles reducidos de hormona tiroidea aumentan la producción basal de TSH y potencian la estimulación de TSH mediada por TRH. Los niveles elevados de hormonas tiroideas suprimen de forma rápida y directa la TSH e inhiben la estimulación de la TSH mediada por TRH, lo que indica que las hormonas tiroideas son el regulador dominante de la producción de TSH. Al igual que otras hormonas hipofisarias, la TSH se libera de forma pulsátil y presenta un ritmo diario; alcanza su nivel máximo por la noche. No obstante, estas elevaciones de la TSH son moderadas en comparación con las de otras hormonas hipofisarias, en parte debido a que la TSH tiene una vida media plasmática relativamente larga (50 min). En consecuencia, las determinaciones aisladas de la TSH son adecuadas para valorar el nivel circulante de esta hormona. La TSH se determina utilizando análisis radioinmunométricos de gran sensibilidad y especificidad. Estos análisis permiten diferenciar entre los valores de la TSH normal y la TSH suprimida, por lo que esta hormona puede utilizarse para establecer el diagnóstico de hipertiroidismo (TSH baja) e hipotiroidismo (TSH alta).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síntesis, metabolismo y acción de las hormonas tiroideas

Síntesis de hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas derivan de la Tg, una glucoproteína yodada de gran tamaño. Una vez que la Tg es secretada a la luz del folículo tiroideo, se produce la yodación de residuos específicos de tirosina, que subsiguientemente se acoplan mediante un enlace éter. La recaptación de la Tg al interior de la célula del folículo tiroideo permite su proteólisis con la consiguiente liberación de T_4 y triyodotironina.

Metabolismo y transporte del yodo

La captación de yoduro es un primer paso crucial en la síntesis de las hormonas tiroideas. El yodo ingerido se une a proteínas séricas, en especial a la albúmina y el que permanece libre se elimina por la orina. La glándula tiroides extrae el yodo de la circulación de forma muy eficiente. Por ejemplo, la glándula tiroides normal capta 10 a 25% de un marcador radiactivo (p.ej., ^{123}I) a lo largo de 24 h; este valor puede elevarse hasta 70 a 90% en la enfermedad de Graves. La captación de yoduro está mediada por el simportador de Na^+/I^- (NIS), que se expresa en la membrana basolateral de las células foliculares de la tiroides. El NIS se expresa con mayor eficacia en la glándula tiroides, pero también lo hace en niveles bajos en las glándulas salivales, la mama durante la lactancia y la placenta. El mecanismo de transporte del yoduro está sometido a una estrecha regulación, que permite adaptarse a las variaciones del aporte dietético. Los niveles bajos de yodo aumentan la cantidad de NIS y estimulan la captación, mientras que niveles elevados suprimen la expresión del NIS y la captación. La expresión selectiva del NIS en la tiroides permite realizar gammagrafías isotópicas, tratar el hipertiroidismo y practicar la ablación del cáncer de tiroides con radioisótopos de yodo sin provocar efectos significativos en otros órganos. Las mutaciones del gen que codifica el *NIS* son una causa poco frecuente de hipotiroidismo congénito, hecho que pone de relieve su importancia en la síntesis de las hormonas tiroideas. Otro transportador de yodo, la pendrina, está localizado sobre las superficies apicales de las células tiroideas y se encarga de la salida de yodo hacia la luz. La mutación del gen *PENDRIN* produce el *síndrome de Pendred*, trastorno caracterizado por defectos en la organificación del yodo, bocio y sordera sensitivoneural.

El déficit de yodo prevalece en muchas regiones montañosas y en la zona central de África, la zona central de América del Sur y la zona norte de Asia. En áreas de déficit relativo de yodo hay un aumento de la prevalencia de bocio y, si la escasez es intensa, de hipotiroidismo y cretinismo. El

cretinismo se caracteriza por retraso mental y del crecimiento, y se produce cuando los niños que viven en zonas con déficit de yodo no reciben yodo u hormonas tiroideas para restablecer niveles normales de las hormonas tiroideas durante las primeras fases de la infancia. Estos niños a menudo nacen de madres con déficit de yodo, lo que sugiere que el déficit materno de hormonas tiroideas agrave el trastorno. El déficit de selenio concomitante también puede contribuir a las manifestaciones neurológicas del cretinismo. El complemento con yodo de la sal, el pan y otros productos alimentarios ha reducido de forma notable la prevalencia del cretinismo. Por desgracia, el déficit de yodo sigue siendo la causa más frecuente de deficiencia mental evitable, a menudo debido a la resistencia a usar aditivos alimentarios o al coste de la suplementación. Además de cretinismo manifiesto, el déficit leve de yodo puede producir una reducción sutil del cociente intelectual. La ingestión excesiva de yodo por el consumo de suplementos o de alimentos ricos en este elemento (p. ej., marisco, quelpo) se relaciona con un aumento de la incidencia de enfermedades tiroideas autoinmunitarias. La ingestión diaria media recomendada es de 150 μg/día para los adultos, 90 a 120 μg/día para los niños y 200 μg/día para las mujeres embarazadas. La concentración urinaria de yodo es >10 μg/100 ml en poblaciones con aporte normal de ese ion.

Organificación, acoplamiento, almacenamiento y liberación

Una vez que el yoduro penetra en la tiroides, éste es atrapado y transportado a la membrana apical de las células foliculares, donde se oxida en una reacción de organificación en la que participan la TPO y el peróxido de hidrógeno. El átomo de yodo reactivo se añade a determinados residuos tirosilo de la Tg, una proteína dimérica de gran peso molecular (660 kDa) compuesta de 2 769 aminoácidos. Las yodotirosinas de la Tg se acoplan mediante un enlace éter en una reacción que también está catalizada por la TPO. En esta reacción pueden formarse tanto T_4 como T_3, dependiendo del número de átomos de yodo presentes en las yodotirosinas. Tras el acoplamiento, la Tg es devuelta al interior de la célula tiroidea, donde es procesada en los lisosomas para liberar T_4 y T_3. Las monoyodotirosinas y diyodotirosinas (*monoiodotyrosine*, MIT; *diiodotyrosine*, DIT) no acopladas se desyodan por acción de la enzima deshalogenasa, de forma que se recicla el yoduro que no se utilizó en la síntesis de las hormonas tiroideas.

Los trastornos de la síntesis de las hormonas tiroideas son causas poco frecuentes de hipotiroidismo congénito. La inmensa mayoría de estos trastornos se debe a mutaciones recesivas de los genes que codifican la TPO o la Tg, pero también se han identificado defectos en el TSH-R, el NIS, la pendrina, la generación de peróxido de hidrógeno y en la deshalogenasa. Debido al defecto de la biosíntesis, la glándula tiroides no es capaz de sintetizar cantidades suficientes de hormonas, lo que provoca aumento de la TSH y la aparición de un gran bocio.

Acción de la TSH

La TSH regula la función de la glándula tiroides mediante el TSH-R, un receptor acoplado a proteína G (*G protein-coupled receptor*, GPCR) de siete proteínas transmembranosas. El TSH-R está acoplado a la subunidad alfa de la proteína G estimuladora ($G_s\alpha$) y activa a la ciclasa de adenilato,

lo que da lugar a un aumento de la producción de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico. La TSH también estimula el recambio de fosfatidilinositol mediante la activación de la fosfolipasa C. Ciertas mutaciones que se producen en la naturaleza han puesto de manifiesto el papel funcional del TSH-R. Las mutaciones recesivas de pérdida de función son una causa rara de hipoplasia tiroidea e hipotiroidismo congénito. Las mutaciones de ganancia de función causan hipertiroidismo no autoinmunitario esporádico o familiar caracterizado por bocio, hiperplasia de las células tiroideas y función autónoma. La mayoría de estas mutaciones activadoras está relacionada con sustituciones de aminoácidos en el dominio transmembranoso del receptor. Se cree que imitan cambios de conformación en el receptor, similares a los inducidos por la unión de la TSH o las interacciones de las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (*thyroid-stimulating immunoglobulins*, TSI) en la enfermedad de Graves. Las mutaciones activadoras del TSH-R también pueden ocurrir como fenómenos somáticos y provocar una selección y expansión clonal de la célula del folículo tiroideo afectada (véase más adelante en este capítulo).

Otros factores que influyen en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas

Aunque la TSH es el regulador hormonal dominante del crecimiento y la función de la glándula tiroides, también influyen en la síntesis de hormonas tiroideas diversos factores del crecimiento, casi todos producidos dentro de esta glándula. Entre ellos se encuentran el factor I de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor I*, IGF-I), factor del crecimiento epidérmico, factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor beta*, TGF-β), endotelinas y varias citocinas. No se han podido aclarar del todo las funciones cuantitativas de estos factores, pero tienen importancia en estados patológicos específicos. En la acromegalia, por ejemplo, el incremento en las concentraciones de la hormona del crecimiento y del IGF-I se acompaña de bocio y predisposición al bocio multinodular. Ciertas citocinas e interleucinas (IL) que se producen en algunas enfermedades tiroideas autoinmunitarias inducen crecimiento tiroideo, en tanto que otras provocan apoptosis. La deficiencia de yodo aumenta el flujo sanguíneo tiroideo y regula por incremento la formación de NIS, con lo que mejora la captación. El exceso de yoduro inhibe de manera transitoria la organificación del yoduro tiroideo, fenómeno conocido como *efecto de Wolff-Chaikoff.* En los individuos con tiroides normal, la glándula escapa de este efecto inhibidor y readopta la organificación del yodo; sin embargo, en las personas con enfermedades tiroideas autoinmunitarias subyacentes, la acción supresora de la concentración elevada de yoduro puede persistir.

Transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas

Proteínas séricas de unión

La glándula tiroides secreta al menos 20 veces más T_4 que T_3 (cuadro 320-2). Ambas hormonas circulan unidas a proteínas plasmáticas, como la globulina de unión a la tiroxina (*thyroxine-binding globulin,* TBG), la transtiretina (TTR, anteriormente conocida como prealbúmina de unión a la

tiroxina [*thyroxine-binding prealbumin*, TBPA]) y la albúmina. Las funciones de las proteínas séricas de unión consisten en aumentar la reserva de hormona circulante, retrasar la depuración hormonal y, quizá, regular el suministro de hormonas a determinadas regiones hísticas (tisulares). La concentración de TBG es relativamente baja (1 a 2 mg/100 ml), pero debido a su elevada afinidad por las hormonas tiroideas (T_4 > T_3), transporta aproximadamente 80% de las hormonas unidas. La albúmina tiene una afinidad más o menos baja por las hormonas tiroideas, pero una elevada concentración plasmática (cerca de 3.5 g/100 ml), y une hasta 10% de la T_4 y 30% de la T_3. La TTR también transporta cerca de 10% de T_4, pero poca triyodotironina.

Cuadro 320-2. Características de las hormonas T_3 y T_4 circulantes

Propiedad hormonal	T_4	T_3
Concentraciones séricas		
Hormona total	8 μg/100 ml	0.14 μg/100 ml
Fracción de la hormona total forma libre	0.02%	0.3%
Hormona libre	21 x $10^{-12}M$	6 x $10^{-12}M$
Vida media sérica	7 días	0.75 días
Fracción procedente directamente de la tiroides	100%	20%
Tasa de producción, incluida la conversión periférica	90 μg/día	32 μg/día
Fracción hormonal intracelular	Casi 20%	Casi 70%
Potencia metabólica relativa	0.3	1
Unión al receptor	$10^{-10}M$	$10^{-11}M$

Cuando se combinan los efectos de las diversas proteínas de unión, aproximadamente 99.98% de la T_4 y 99.7% de la T_3 están unidas a proteínas. Debido a que la T_3 presenta una unión ligeramente menor que la T_4, la cantidad de T_3 libre es mayor que la de T_4 libre, aunque haya menos T_3 total en la circulación. Las concentraciones no unidas, o libres, de estas hormonas, son de alrededor de 2 x $10^{-11}M$ para la T_4 y de casi 6 x 10^{-12} *M* para la T_3, lo que corresponde aproximadamente a las constantes de unión al receptor de hormona tiroidea de estas hormonas (véase más adelante en este capítulo). Sólo la hormona libre está biológicamente disponible para los tejidos. Por consiguiente, los mecanismos homeostáticos que regulan el eje tiroideo están dirigidos al mantenimiento de las concentraciones normales de hormonas libres.

Hipertiroxinemia disalbuminémica

Diversas anomalías hereditarias y adquiridas afectan a las proteínas de unión a las hormonas tiroideas. El déficit de TBG ligado al cromosoma X se acompaña de niveles muy bajos de T_4 y T_3

totales. No obstante, como los niveles de hormonas libres son normales, los pacientes están eutiroideos y los niveles de TSH son normales. La importancia de identificar este trastorno radica en evitar los esfuerzos dirigidos a normalizar los niveles de T_4, dado que ello provoca tirotoxicosis y es inútil debido a la rápida depuración hormonal en ausencia de TBG. Los estrógenos elevan los niveles de TBG mediante aumento de la sialilación y retraso de la depuración de la TBG. En consecuencia, en las mujeres embarazadas o en las que toman anticonceptivos con estrógenos, la elevación de TBG aumenta los niveles de T_4 y T_3 totales; sin embargo, las concentraciones de las formas libres de estas hormonas son normales. Las mutaciones de los genes de la TBG, la TTR y la albúmina que aumentan la afinidad de la unión a la T_4, a la T_3 o a ambas, causan los trastornos denominados *hipertiroxinemia eutiroidea* o *hipertiroxinemia disalbuminémica familiar* (*familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia*, FDH) (cuadro 320-3). Estos trastornos suelen ser de transmisión dominante y provocan un aumento de la T_4 total, de la T_3 total, o de ambas, pero los niveles de hormona libre son normales. La naturaleza familiar de estos trastornos y el hecho de que los niveles de TSH sean normales en vez de estar suprimidos deben hacer pensar en este diagnóstico. Los niveles de hormona libre (determinados idealmente mediante diálisis) son normales en la FDH. En caso necesario, el diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas que determinen las afinidades de unión de la hormona radiomarcada a proteínas de transporte específicas o mediante análisis de la secuencia del DNA de los genes que codifican la proteína transportadora anormal.

Cuadro 320-3. Trastornos relacionados con la hipertiroxinemia eutiroidea

Trastorno	Causa	Transmisión	Características
Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar	Mutaciones del gen de la albúmina, habitualmente R218H	AD	Aumento de T_4
			T_4 libre normal
			Rara vez, T_3 aumentada
TBG			
Exceso familiar	Aumento de la producción de TBG	XL	Aumento de T_4 y T_3 totales
			T_4 y T_3 libres normales
Exceso adquirido	Medicamentos (estrógenos), embarazo, cirrosis, hepatitis	Adquirida	Aumento de T_4 y T_3 totales
			T_4 y T_3 libres normales
Transtiretina[a]			

Exceso	Tumores insulares	Adquirida	T_4 y T_3 habitualmente normales
Mutaciones	Aumento de la afinidad por T_4 o T_3	AD	Aumento de T_4 y T_3 totales
			T_4 y T_3 libres normales
Medicamentos: propranolol, ipodato, ácido iopanoico, amiodarona	Reducción de la conversión de T_4 en T_3	Adquirida	Aumento de T_4
			Reducción de T_3
			TSH normal o aumentada
Síndrome del eutiroideo enfermo	Enfermedad aguda, especialmente trastornos psiquiátricos	Adquirida	Aumento transitorio de T_4 libre
			Reducción de TSH
			T_4 y T_3 también pueden estar reducidas (véase texto)
Resistencia a la hormona tiroidea (RTH)	Mutaciones del gen del receptor tiroideo beta	AD	Aumento de T_4 y T_3 libre
			TSH aumentada o normal
			Algunos pacientes clínicamente tirotóxicos

[a] También denominada prealbúmina de unión a tiroxina, TBPA (*thyroxine-binding prealbumin*).

Nota: AD, autosómico dominante; XL, ligado al cromosoma X (*X-linked*); TBG, globulina de unión a la tiroxina (*thyroxine-binding globulin*); TSH, hormona estimulante de tiroides.

Ciertos fármacos, como los salicilatos y el salsalato, pueden desplazar las hormonas tiroideas de las proteínas de unión circulantes. Aunque estos fármacos alteran de forma transitoria el eje tiroideo aumentando los niveles de hormonas tiroideas libres, la TSH se suprime hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio, con lo que se restablece el eutiroidismo. Los factores circulantes relacionados con enfermedades agudas pueden también desplazar a la hormona tiroidea de su unión a las proteínas (véase "Síndrome del eutiroideo enfermo", más adelante en este capítulo).

Desyodinasas

Puede considerarse a la T_4 como la precursora de la T_3, hormona de mayor potencia. La T_4 se convierte en T_3 por acción de las enzimas desyodinasas (fig. 320-1). La desyodinasa tipo I, que se localiza principalmente en la glándula tiroides, el hígado y el riñón, tiene una afinidad más o menos baja por la T_4. La desyodinasa tipo II tiene mayor afinidad por la T_4 y se encuentra por lo general en la hipófisis, el encéfalo, la grasa parda y la glándula tiroides. La presencia de desyodinasa tipo II

permite regular localmente las concentraciones de T_3, una propiedad importante en el contexto de la reposición de levotiroxina (T_4). La desyodinasa tipo II también está regulada por la hormona tiroidea: el hipotiroidismo induce a la enzima, lo que provoca un aumento de la conversión de T_4 en T_3 en tejidos como el encéfalo y la hipófisis. La conversión de T_4 en T_3 puede deteriorarse por efecto del ayuno, una enfermedad generalizada o un traumatismo agudo, la administración de agentes de contraste por vía oral y diversos fármacos (p. ej., propiltio-uracilo, propranolol, amiodarona y glucocorticoides). La desyodinasa tipo III inactiva la T_4 y la T_3 y es la fuente más importante de T_3 inversa (*reverse* T_3, rT_3). Los hemangiomas masivos que expresan desyodinasa tipo III son una causa rara de hipotiroidismo en lactantes.

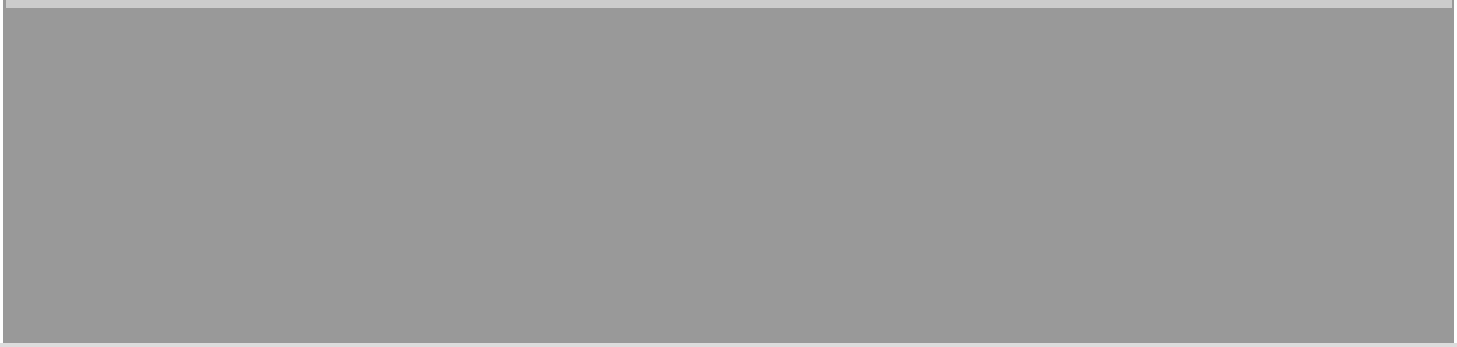
Acción de las hormonas tiroideas

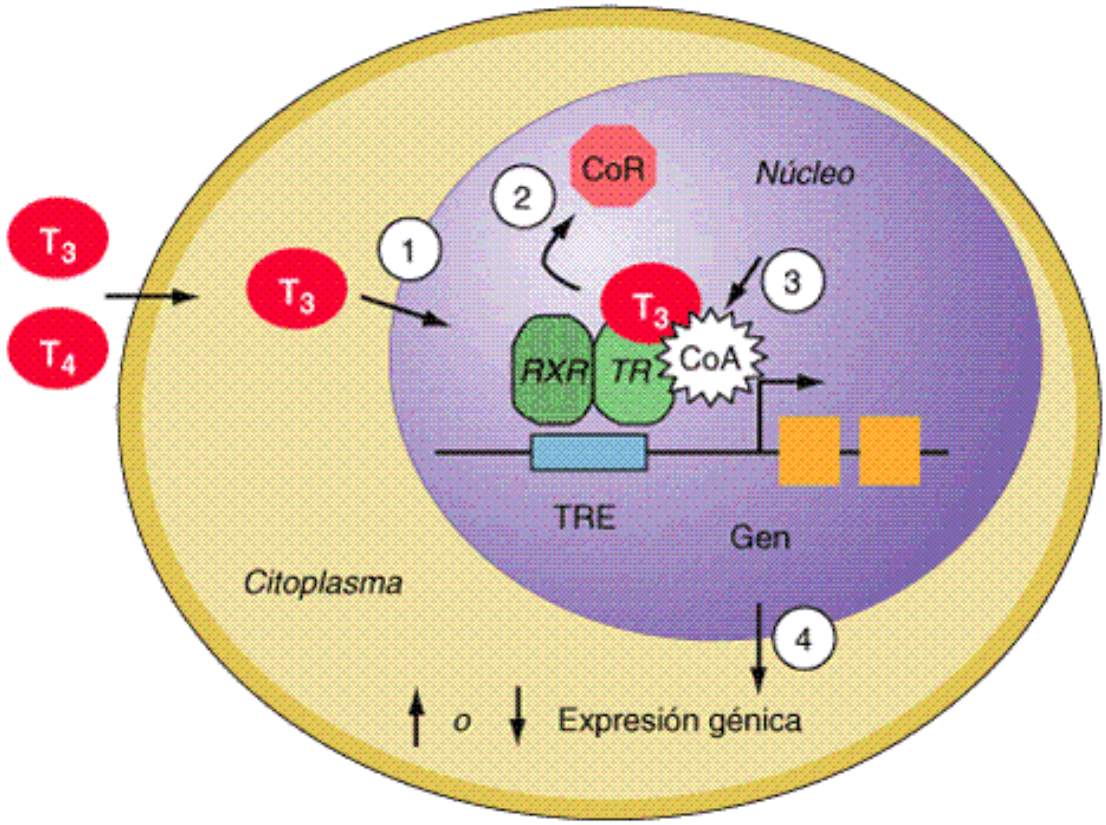
Receptores nucleares de hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas actúan uniéndose a los receptores nucleares, denominados *receptores de hormonas tiroideas* (*thyroid hormone receptors*, TR) alfa y beta. Tanto el TR□ como el TR□ se expresan en gran parte de los tejidos, pero sus niveles relativos de expresión varían en los distintos órganos: el TR□ es particularmente abundante en el encéfalo, el riñón, las gónadas, el músculo y el corazón, mientras que la expresión de TR□ es especialmente elevada en la hipófisis y el hígado. Ambos receptores experimentan escisiones variables para originar isoformas únicas. La isoforma TR□2, que tiene un extremo aminoterminal único, se expresa selectivamente en el hipotálamo y la hipófisis, donde parece desempeñar un papel importante en el control de retroalimentación del eje tiroideo. La isoforma TR□2 contiene un extremo carboxiterminal único que previene la unión de la hormona tiroidea; puede actuar bloqueando la acción de otras isoformas de los receptores de hormonas tiroideas.

Los TR contienen un dominio central de unión al DNA y un dominio C-terminal de unión al ligando. Se unen a secuencias de DNA específicas, denominadas *elementos de respuesta tiroidea* (*thyroid response elements*, TRE), en las regiones promotoras de genes diana (fig. 320-3). Los receptores se fijan como homodímeros o como heterodímeros a receptores X de ácido retinoico (*retinoic acid X receptors*, RXR) (cap. 317). El receptor activado puede estimular la transcripción génica (p. ej., de la cadena pesada alfa de miosina) o inhibir la transcripción (p. ej., gen de la subunidad beta de TSH), según la naturaleza de los elementos reguladores contenidos en el gen diana.

FIGURA 320-3.





Mecanismo de acción del receptor de hormonas tiroideas. El receptor de hormonas tiroideas (TR) y el receptor X del ácido retinoico (*retinoid X receptor,* RXR) forman heterodímeros que se unen específicamente a elementos de respuesta tiroidea (*thyroid hormone response elements,* TRE) en las regiones promotores de genes diana. En ausencia de hormona, el TR se une a proteínas correpresoras (CoR) que silencian la expresión génica. Los números hacen referencia a una serie de reacciones ordenadas que se producen en respuesta a la hormona tiroidea: (1) T_4 o T_3 penetran en el núcleo; (2) la unión de la T_3 provoca la disociación de las proteínas CoR del TR; (3) se reclutan coactivadores (CoA) al receptor unido a la T_3; (4) se altera la expresión génica.

Las hormonas tiroideas se unen con afinidades similares a los TRα y TRβ. No obstante, la T_3 se une a sus receptores con una afinidad unas 10 a 15 veces mayor que la T_4, lo que explica su mayor potencia hormonal. Aunque se produce mayor cantidad de T_4 que de T_3, los receptores son ocupados principalmente por la T_3, lo que refleja la conversión de T_4 en T_3 en los tejidos periféricos, la mayor biodisponibilidad de la T_3 en el plasma y la mayor afinidad de los receptores por la T_3.

Tras unirse a los TR, la hormona tiroidea induce cambios de conformación en los receptores que modifican sus interacciones con factores de transcripción accesorios. En ausencia de unión a hormonas tiroideas, los aporreceptores se unen a proteínas correpresoras que inhiben la transcripción génica. La unión a hormonas disocia los correpresores y permite el reclutamiento de coactivadores que potencian la transcripción. El descubrimiento de las interacciones de los TR con los correpresores explica el hecho de que el TR silencie la expresión génica en ausencia de unión hormonal. En consecuencia, el déficit hormonal tiene un profundo efecto sobre la expresión génica, porque provoca una represión génica activa además de la pérdida de la estimulación inducida por la hormona. Este concepto se ha visto corroborado por el hallazgo de que la deleción dirigida de los genes que codifican los TR en ratones tiene un efecto fenotípico menos pronunciado que el déficit

hormonal.

Resistencia a la hormona tiroidea

La resistencia a la hormona tiroidea (*resistance to thyroid hormone,* RTH) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por una elevación de los niveles de hormona tiroidea libre y una TSH inadecuadamente normal o elevada. En general, los sujetos con RTH no tienen los signos y síntomas típicos del hipotiroidismo, aparentemente porque la resistencia hormonal se compensa con un aumento de la hormona tiroidea. Las características clínicas de esta alteración pueden consistir en bocio, trastorno de déficit de atención, leve reducción del cociente intelectual, retraso de la maduración esquelética, taquicardia y respuestas metabólicas alteradas a la hormona tiroidea.

Este trastorno se debe a mutaciones del gen que codifica el TRβ, mismas que se localizan en regiones restringidas del dominio de unión al ligando y provocan una pérdida de la función del receptor. No obstante, debido a que los receptores mutantes conservan la capacidad de dimerizarse con el RXR, unirse al DNA y reclutar proteínas correpresoras, actúan como antagonistas de los receptores TRβ y TRα normales que quedan. Esta propiedad, denominada actividad "dominante negativa", explica el modo de transmisión autosómico dominante. Se sospecha este diagnóstico cuando aumentan los niveles de hormona tiroidea libre sin supresión de la TSH. Es frecuente encontrar anomalías hormonales similares en otros miembros de la familia, aunque en cerca de 20% de los pacientes la mutación del gen del TRβ surge *de novo*. El análisis de la secuencia del DNA del gen TRβ proporciona un diagnóstico definitivo. La RTH debe diferenciarse de otras causas de hipertiroxinemia eutiroidea (p. ej., hipertiroxinemia disalbuminémica familiar) y de secreción inadecuada de TSH por adenomas hipofisarios secretores de TSH (cap. 318). En la mayoría de los pacientes no está indicado el tratamiento; la importancia de establecer el diagnóstico radica en poder evitar el tratamiento inadecuado de un hipertiroidismo erróneamente identificado y en proporcionar consejo genético.

Exploración física

Además de estudiar la tiroides en sí, la exploración física debe descartar la presencia de signos de función tiroidea anormal y las características manifestaciones oftálmicas y cutáneas extratiroideas (véase más adelante en este capítulo). La exploración del paciente sentado comienza inspeccionando el cuello de frente y lateralmente; se buscan cicatrices quirúrgicas, masas evidentes o distensión venosa. La tiroides se palpa con ambas manos, colocándose por detrás o por delante del paciente, utilizando los pulgares para palpar cada lóbulo. Es mejor combinar estos métodos, en particular cuando los nódulos son pequeños. El cuello del paciente debe estar ligeramente flexionado para relajar los músculos del cuello. Una vez localizado el cartílago cricoides, se identifica el istmo y se sigue su curso lateralmente para localizar cada lóbulo (el derecho suele ser un poco mayor que el izquierdo). Se pide al paciente que trague sorbos de agua para apreciar mejor la consistencia de la tiroides mientras la glándula se mueve bajo los dedos del médico.

Deben valorarse las siguientes características: tamaño de la tiroides, consistencia, nodularidad y cualquier hipersensibilidad a la palpación o fijación. Debe calcularse el tamaño de la tiroides

(normalmente de 12 a 20 g). La mejor forma de registrar los hallazgos consiste en realizar un dibujo, aunque la ecografía es el método de elección cuando es importante determinar con exactitud el tamaño de la tiroides. También deben representarse el tamaño, la localización y la consistencia de cualquier nódulo identificado. La presencia de un soplo sobre la glándula tiroides indica vascularización, como sucede en el hipertiroidismo. Si no se palpan con claridad los bordes inferiores de los lóbulos tiroideos, el bocio puede ser retroesternal. Los bocios retroesternales voluminosos pueden causar distensión venosa en el cuello y dificultades respiratorias, especialmente cuando se elevan los brazos (signo de Pemberton). En caso de cualquier masa central situada por arriba de la glándula tiroides debe extenderse la lengua, con lo que los quistes tiroglosos se moverán hacia arriba. La exploración tiroidea no es completa sin que se valore la presencia de linfadenopatía en las regiones supraclavicular y cervical.

Evaluación de laboratorio

Determinación de las hormonas tiroideas

Los avances en la sensibilidad y especificidad de los *análisis de la TSH* han mejorado sustancialmente la valoración de laboratorio de la función tiroidea. Debido a que los niveles de TSH cambian de modo dinámico en respuesta a las alteraciones de las T_4 y T_3 libres, un enfoque lógico para las pruebas tiroideas consiste en establecer en primer lugar si la TSH está suprimida, normal o elevada. Con raras excepciones (véase más adelante en este capítulo), la concentración de TSH normal excluye una anomalía primaria de la función tiroidea. Esta estrategia se basa en la utilización de análisis inmunorradiométricos (*immunoradiometric assays*, IRMA) de la TSH que tengan la sensibilidad suficiente como para discriminar entre el límite inferior del intervalo de referencia y los valores suprimidos propios de la tirotoxicosis. Existen análisis de extraordinaria sensibilidad (cuarta generación) capaces de detectar niveles de TSH ≤0.004 mU/L, pero en la práctica los análisis con una sensibilidad ≤0.1 mU/L son suficientes. La disponibilidad generalizada del IRMA para la TSH ha dejado prácticamente obsoleta la prueba de estimulación de la TRH, ya que la falta de elevación de esta hormona tras la administración de una embolada intravenosa de 200-400 μg de TRH tiene las mismas implicaciones que una TSH basal suprimida determinada mediante análisis inmunorradiométricos.

Si la concentración de TSH es anormal, se deben determinar los niveles de hormona circulante para establecer el diagnóstico de hipertiroidismo (supresión de la TSH) o de hipotiroidismo (elevación de la TSH). Actualmente están disponibles y son de uso generalizado los radioinmunoanálisis para T_4 y T_3*séricas totales*. Estas hormonas presentan una elevada unión a proteínas, y numerosos factores (enfermedades, fármacos, factores genéticos) influyen en esta unión. Por tanto, es útil medir los niveles de hormona libre o no unida, que se corresponde con la reserva de hormona biológicamente disponible. Para determinar las *hormonas tiroideas libres* se emplean dos métodos directos: 1) competición de la hormona tiroidea libre con T_4 radiomarcada (o un análogo) por la unión a un anticuerpo de fase sólida y 2) separación física de la fracción de hormona libre mediante

ultracentrifugación o diálisis de equilibrio. Aunque los primeros inmunoanálisis tenían problemas de artefactos, los análisis más recientes concuerdan bien con los resultados de los métodos de separación física, que son más costosos y tienen mayor complejidad técnica. Un método indirecto para calcular los niveles de hormona tiroidea libre consiste en calcular el índice de T_3 o de T_4 libre a partir de la concentración total de T_4 o de T_3 y la *proporción de unión de hormonas tiroideas* (*thyroid hormone binding ratio,* THBR). Esta última deriva de la prueba de *captación de T_3 por resina*, que determina la distribución de T_3 radiomarcada entre una resina absorbente y las proteínas de unión a hormonas tiroideas no ocupadas presentes en la muestra. La unión de la T_3 marcada a la resina está aumentada cuando existe una disminución de los sitios proteínicos de unión a la hormona (p. ej., en el déficit de TBG) o un aumento de la cantidad total de hormona tiroidea en la muestra; está reducida en las circunstancias opuestas. El producto de THBR y la T_3 o la T_4 total proporciona el *índice de T_3 o T_4 libre*. Este índice corrige los valores totales anómalos de hormona causados por las anomalías de la unión hormona-proteína.

Los niveles totales de hormona tiroidea están *elevados* cuando la TBG está aumentada debido a una concentración elevada de estrógenos (embarazo, anticonceptivos orales, tratamiento hormonal restitutivo, tamoxifén) y *reducidos* cuando la unión a TBG está disminuida (andrógenos, síndrome nefrótico). Los trastornos genéticos y las enfermedades agudas también pueden causar anomalías de las proteínas de unión a hormonas tiroideas, y diversos fármacos (fenitoína, carbamazepina, salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos) pueden interferir con su unión a las hormonas tiroideas. Debido a que en todas estas circunstancias los niveles de hormona tiroidea libre son normales y el paciente es eutiroideo, es preferible determinar la hormona libre, en lugar de medir las hormonas tiroideas totales.

En la mayor parte de los casos el nivel de T_4 libre es suficiente para confirmar la existencia de tirotoxicosis, pero 2 a 5% de los pacientes sólo presenta una elevación de la concentración de T_3 (tirotoxicosis por T_3). Por consiguiente, deben determinarse los niveles de T_3 libre en los pacientes con supresión de la TSH pero con T_4 normal.

Existen varios trastornos en los que el uso de la TSH como prueba de detección sistemática puede inducir a error, en especial si no se realizan determinaciones simultáneas de los niveles de T_4 libre. Cualquier enfermedad no tiroidea grave puede provocar anomalías de los niveles de TSH (véase más adelante en este capítulo). Aunque el hipotiroidismo es la causa más frecuente de elevación del nivel de TSH, son causas raras de la misma la existencia de un tumor hipofisario secretor de TSH (cap. 318), la resistencia a la hormona tiroidea y los artefactos del análisis. Por el contrario, la existencia de supresión de la TSH, especialmente si es menor de 0.1 mU/L, suele indicar tirotoxicosis, pero también se observa durante el primer trimestre del embarazo (debido a la secreción de hCG), tras el tratamiento del hipertiroidismo (ya que la TSH permanece suprimida varias semanas) y en respuesta a ciertos medicamentos (p. ej., dosis elevadas de glucocorticoides o dopamina). Es de destacar el hecho de que el hipotiroidismo secundario, causado por una enfermedad hipotalámico-hipofisaria, se relaciona con niveles variables de TSH (bajo o elevado-

normal), que son inadecuados para el bajo nivel de T_4 libre. Por lo tanto, *la TSH no debe utilizarse para valorar la función tiroidea en los pacientes con enfermedad hipofisaria presunta o confirmada*.

Las pruebas para determinar los efectos del exceso o el defecto de hormonas tiroideas sobre los órganos efectores, como el cálculo de la tasa metabólica basal, la velocidad de los reflejos tendinosos o el colesterol sérico, no son de utilidad como determinantes clínicos de la función tiroidea.

Pruebas destinadas a determinar la etiología de la disfunción tiroidea

La enfermedad tiroidea autoinmunitaria se detecta con mayor facilidad midiendo los anticuerpos circulantes frente a la TPO y la Tg. Ya que es raro encontrar de manera aislada anticuerpos contra la Tg, es razonable determinar sólo los anticuerpos frente a la TPO. De 5 a 15% de las mujeres eutiroideas y hasta 2% de los varones eutiroideos tienen anticuerpos tiroideos; estos sujetos presentan mayor riesgo de padecer disfunción tiroidea. Casi todos los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario, y hasta 80% de los que tienen enfermedad de Graves, poseen anticuerpos frente a la TPO, habitualmente a niveles elevados.

Las TSI son anticuerpos que estimulan al TSH-R en la enfermedad de Graves. Pueden determinarse mediante bioanálisis o indirectamente por métodos que detectan la unión del anticuerpo al receptor. La principal aplicación de estos análisis es para pronosticar tirotoxicosis neonatal causada por niveles maternos elevados de TSI en el último trimestre del embarazo.

Las *concentraciones séricas de Tg* están elevadas en todos los tipos de tirotoxicosis, salvo en la *tirotoxicosis facticia*, que es causada por autoadministración de hormona tiroidea. Sin embargo, el principal papel de la determinación de Tg es en el seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides. Tras una tiroidectomía total y radioablación, los niveles de Tg deben ser indetectables; la presencia de niveles detectables (>1 a 2 ng/ml) sugiere una ablación incompleta o un cáncer recurrente.

Captación de yodo radiactivo y gammagrafía tiroidea

La glándula tiroides transporta selectivamente isótopos radiactivos de yodo (^{123}I, ^{125}I, ^{131}I) y pertecnetato de ^{99m}Tc, lo que permite visualizar selectivamente la glándula y cuantificar la captación fraccionaria de marcador radiactivo.

Las gammagrafías de la enfermedad de Graves se caracterizan por una glándula aumentada de tamaño y un incremento de la captación de marcador que se distribuye de forma homogénea. Los adenomas tóxicos aparecen como áreas focales de mayor captación, con supresión de la captación del marcador en el resto de la glándula. En el bocio multinodular tóxico, la glándula está aumentada de tamaño (a menudo con distorsión de la estructura) y existen múltiples áreas de captación relativamente aumentada o disminuida del marcador. La tiroiditis subaguda se relaciona con muy baja captación a causa de la lesión de las células foliculares y la supresión de la TSH. En la

tirotoxicosis facticia, también hay baja captación.

Aunque el uso de la biopsia por aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration,* FNA) ha disminuido el uso de las gammagrafías tiroideas en la evaluación de los nódulos solitarios de la tiroides, las características funcionales de los nódulos tiroideos tienen cierto significado pronóstico. Los denominados nódulos fríos, que presentan una captación reducida de marcador, suelen ser benignos. Sin embargo, estos nódulos tienen una mayor probabilidad de ser malignos (más o menos 5 a 10%) que los denominados nódulos calientes, que prácticamente nunca son malignos.

La gammagrafía tiroidea también se utiliza en el seguimiento del cáncer de tiroides. Tras la tiroidectomía y la ablación con ^{131}I, existe una disminución de la captación de yodo radiactivo en el lecho tiroideo, lo que permite detectar los depósitos de cáncer metastásico que retienen la capacidad de transportar el yodo. Las gammagrafías corporales totales con 111 a 185 MBq (3 a 5 mCi) de ^{131}I habitualmente se realizan después de retirar la hormona tiroidea para elevar el nivel de TSH o tras la administración de TSH recombinante humana.

Ecografía de tiroides

La ecografía se utiliza cada vez con mayor frecuencia en el diagnóstico de la enfermedad nodular de la tiroides, lo que refleja las limitaciones de la exploración física y las mejorías experimentadas en la técnica ecográfica. Utilizando instrumentos de 10 MHz, la resolución espacial y la calidad de la imagen son excelentes, lo que permite detectar nódulos y quistes mayores de 3 mm. Además de detectar nódulos tiroideos, la ecografía es de utilidad para vigilar el tamaño de los nódulos, guiar las biopsias por FNA y aspirar las lesiones quísticas. También se utiliza para evaluar el cáncer de tiroides recurrente, incluyendo la posible extensión a los ganglios linfáticos cervicales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hipotiroidismo

El déficit de yodo sigue siendo la causa más frecuente de hipotiroidismo en el mundo entero. En áreas en las que hay suficiente yodo, la enfermedad autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto) y las causas yatrógenas (tratamiento del hipertiroidismo) son más frecuentes (cuadro 320-4).

Cuadro 320-4. Causas de hipotiroidismo

Primario
Hipotiroidismo autoinmunitario: tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica
Yatrógena: tratamiento con ^{131}I, tiroidectomía total o subtotal, irradiación externa del cuello para tratamiento de un linfoma o de cáncer
Fármacos: exceso de yodo (incluidos los medios de contraste a base de yodo y la amiodarona), litio, antitiroideos, ácido *p*-aminosalicílico, interferón alfa y otras citocinas, aminoglutetimida
Hipotiroidismo congénito: ausencia o ectopia de la glándula tiroides, dishormonogénesis, mutación del gen del TSH-R
Déficit de yodo
Trastornos infiltrativos: amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, esclerodermia, cistinosis, tiroiditis de Riedel
Sobreexpresión de la desyodinasa tipo 3 en el hemangioma infantil
Transitorio
Tiroiditis silenciosa, incluida la tiroiditis puerperal
Tiroiditis subaguda
Interrupción del tratamiento con tiroxina en pacientes con glándula tiroides intacta
Tras la administración de ^{131}I o de la tiroidectomía subtotal para la enfermedad de Graves
Secundario
Hipopituitarismo: tumores, cirugía o irradiación hipofisaria, trastornos infiltrativos, síndrome de
Sheehan, traumatismos, formas genéticas de déficit de hormonas hipofisarias combinadas
Déficit o inactividad aislada de TSH
Tratamiento con bexaroteno
Enfermedades hipotalámicas: tumores, traumatismos, trastornos infiltrativos, idiopáticas

Nota: TSH, hormona estimulante de tiroides; TSH-R, receptor de hormona estimulante de tiroides.

Hipotiroidismo congénito

Prevalencia

El hipotiroidismo afecta aproximadamente a uno de cada 4 000 recién nacidos. Puede ser transitorio,

especialmente si la madre tiene anticuerpos bloqueadores frente al TSH-R o ha recibido antitiroideos, pero en la mayoría de los casos el hipotiroidismo es permanente. El hipotiroidismo neonatal se debe a disgenesia de la glándula tiroides en 80 a 85% de los casos, a errores congénitos de la síntesis de hormona tiroidea en 10 a 15% y está mediado por anticuerpos frente al TSH-R en 5% de los recién nacidos afectados. Cada vez se identifican con mayor frecuencia mutaciones responsables de hipotiroidismo congénito, pero la inmensa mayoría siguen siendo idiopáticas (cuadro 320-1).

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los lactantes parecen normales al nacer, y se diagnostica menos de 10% basándose en las características clínicas, que consisten en ictericia prolongada, problemas de alimentación, hipotonía, aumento de tamaño de la lengua, retraso de la maduración ósea y hernia umbilical. Es importante destacar que si el tratamiento se retrasa, se produce un daño neurológico permanente. También pueden aparecer las características típicas del hipotiroidismo del adulto (cuadro 320-5). Otras malformaciones congénitas, en particular cardíacas, son cuatro veces más frecuentes en el hipotiroidismo congénito.

Cuadro 320-5. Signos y síntomas del hipotiroidismo (en orden descendente de frecuencia)

Síntomas	Signos
Cansancio, debilidad	Piel seca y áspera; extremidades frías
Sequedad de piel	Cara, manos y pies hinchados (mixedema)
Sensación de frío	Alopecia difusa
Caída del pelo	Bradicardia
Dificultad para concentrarse y mala memoria	Edema periférico
Estreñimiento	Retraso de la relajación de los reflejos tendinosos
Aumento de peso y escaso apetito	Síndrome del túnel carpiano
Disnea	Derrames de cavidades serosas
Voz ronca	
Menorragia (más adelante oligomenorrea o amenorrea)	
Parestesias	
Déficit auditivo	

Diagnóstico y tratamiento

Debido a las graves consecuencias neurológicas del hipotiroidismo congénito no tratado, en los países desarrollados se han establecido programas de detección sistemática neonatal. Éstos se basan generalmente en la determinación de los niveles de TSH o de T_4 en muestras de sangre obtenidas por punción del talón. Cuando se confirma el diagnóstico, se administra T_4 en una dosis de 10 a 15 μg/kg/día y la dosis se ajusta mediante vigilancia estrecha de los niveles de TSH. Las necesidades de T_4 son relativamente grandes durante el primer año de vida y suele requerirse un nivel circulante de T_4 alto para normalizar la TSH. El tratamiento precoz con T_4 preserva el cociente intelectual normal, pero pueden detectarse sutiles anomalías del desarrollo neurológico en pacientes con hipotiroidismo más grave en el momento del diagnóstico o en los casos en los que el tratamiento no es adecuado.

Hipotiroidismo autoinmunitario

Clasificación

El hipotiroidismo autoinmunitario puede acompañarse de bocio (tiroiditis de Hashimoto o *tiroiditis bociosa*) o, en fases más tardías de la enfermedad, a tejido tiroideo residual mínimo (*tiroiditis atrófica*). Debido a que el proceso autoinmunitario reduce gradualmente la función tiroidea, existe una fase de compensación durante la cual los niveles de hormonas tiroideas se mantienen mediante una elevación de la TSH. Aunque algunos pacientes pueden presentar síntomas leves, esta fase recibe el nombre de *hipotiroidismo subclínico* o *leve*. Más adelante, los niveles de T_4 descienden y los niveles de TSH aumentan todavía más; los síntomas se hacen mucho más evidentes en esta fase (habitualmente TSH >10 mU/L), que se denomina *hipotiroidismo clínico* (*hipotiroidismo manifiesto*).

Prevalencia

La incidencia anual media de hipotiroidismo autoinmunitario es de cuatro por 1 000 mujeres y uno por 1 000 varones. Es más frecuente en algunas poblaciones, como la japonesa, probablemente como consecuencia de factores genéticos y la exposición prolongada a una dieta alta en yodo. El promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años y la prevalencia del hipotiroidismo manifiesto aumenta con la edad. Se detecta hipotiroidismo subclínico en 6 a 8% de las mujeres (10% en las mayores de 60 años) y 3% de los varones. El riesgo anual de padecer hipotiroidismo clínico es de 4% cuando éste se acompaña de anticuerpos TPO positivos.

Patogenia

En la tiroiditis de Hashimoto existe una infiltración linfocítica marcada de la glándula tiroides con formación de centros germinales, atrofia de folículos tiroideos acompañada de metaplasia oxífila, ausencia de coloide y fibrosis leve o moderada. En la tiroiditis atrófica, la fibrosis es mucho más extensa, la infiltración linfocítica es menos pronunciada y los folículos tiroideos faltan casi por completo. La tiroiditis atrófica probablemente represente el estadio final de la tiroiditis de Hashimoto, en vez de un trastorno distinto.

Como sucede con la mayor parte de los trastornos autoinmunitarios, la susceptibilidad a este tipo de hipotiroidismo depende de una combinación de factores genéticos y ambientales, y está aumentado entre hermanos el riesgo de hipotiroidismo autoinmunitario o de enfermedad de Graves. Los factores de riesgo genético de esta clase de hipotiroidismo en sujetos caucásicos son los polimorfismos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DR, de manera particular HLA-DR3, HLA-DR4 y HLA-DR5. Existe también una relación débil entre los polimorfismos de *CTLA-4*, un gen regulador de las células T, y el hipotiroidismo autoinmunitario. Otras enfermedades autoinmunitarias comparten estas dos relaciones genéticas, lo que podría explicar la relación de este trastorno y otros padecimientos de tipo autoinmunitario, en particular diabetes mellitus del tipo 1, enfermedad de Addison, anemia perniciosa y vitíligo (cap. 330). Los polimorfismos HLA-DR y *CTLA-4* constituyen cerca de la mitad de los casos de susceptibilidad al hipotiroidismo autoinmunitario. Aún es necesario identificar los otros loci contribuyentes. Un gen situado sobre el cromosoma 21 podría ser el causante de la relación entre el hipotiroidismo autoinmunitario y el síndrome de Down. La preponderancia femenina de la autoinmunidad tiroidea se debe, más probablemente, a los efectos de los esteroides sexuales sobre la reacción inmunitaria, pero es también posible que exista un factor genético relacionado con el cromosoma X, que explicaría la gran frecuencia de esta clase de hipotiroidismo en los casos de síndrome de Turner. En la actualidad todavía están poco definidos los factores ambientales de la susceptibilidad. La ingestión elevada de yodo puede incrementar el riesgo de hipotiroidismo autoinmunitario a causa de efectos inmunológicos o de toxicidad tiroidea directa. No se cuenta con pruebas convincentes del papel

de procesos infecciosos en este trastorno, salvo en el caso del síndrome de rubéola congénita, en el que es muy frecuente. La tiroiditis vírica no deja secuelas de enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

El infiltrado linfocítico tiroideo del hipotiroidismo autoinmunitario está compuesto por células T CD4+ y CD8+ activadas y por células B. Se cree que la destrucción de la célula tiroidea es mediada de manera primaria por las células T CD8+ citotóxicas, que destruyen a sus blancos mediante perforinas que causan necrosis celular o a través de la granzima B, que inducen apoptosis. Además, la producción de citocinas por células T locales, como factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), IL-1 e interferón (IFN) gamma, puede volver a las células tiroideas más susceptibles a la apoptosis mediada por receptores de muerte, como Fas, a los que activan sus ligandos respectivos en la célula T. Además, estas citocinas trastornan directamente la función de las células tiroideas, e inducen la expresión de otras moléculas proinflamatorias por las propias células tiroideas, como citocinas, moléculas de HLA de clases I y II, moléculas de adherencia, CD40 y óxido nítrico. La administración de concentraciones elevadas de citocinas con finalidades terapéuticas (en particular IFN-¤) se acompaña de intensificación de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, posiblemente por mecanismos semejantes a los que participan en la enfermedad esporádica.

Los anticuerpos contra Tg y TPO son marcadores de autoinmunidad tiroidea con utilidad clínica, pero su efecto patógeno se limita a una función secundaria en la amplificación de una reacción inmunitaria en desarrollo. Los anticuerpos TPO fijan complemento y se encuentran complejos de ataque al complemento membranal en la glándula tiroides en caso de hipotiroidismo autoinmunitario. Sin embargo, el paso transplacentario de anticuerpos anti-Tg o anti-TPO carece de efecto sobre la glándula tiroides del feto, lo que indica que se necesita una lesión mediada por la célula T para iniciar la lesión autoinmunitaria de esta glándula. Hasta 20% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario tienen anticuerpos contra el receptor de TSH (TSH-R) que, a diferencia de la TSI, no estimulan al receptor pero impiden la fijación a la TSH. Por lo tanto, los anticuerpos de bloqueo del TSH-R producen hipotiroidismo y, sobre todo en individuos asiáticos, atrofia tiroidea. Su paso transplacentario puede provocar hipotiroidismo neonatal transitorio. Existen unos cuantos pacientes con una mezcla de anticuerpos bloqueadores de TSI-R y TSH-R, y en ellos la función tiroidea puede oscilar entre hipertiroidismo e hipotiroidismo conforme van volviéndose dominantes los anticuerpos de uno u otro tipo. Es difícil pronosticar el curso que seguirá la enfermedad en estos individuos, que requieren vigilancia estrecha de la función tiroidea. Pueden emplearse estudios bioinmunológicos para comprobar que los anticuerpos bloqueadores del TSH-R reducen el efecto inductor que tiene el AMP cíclico sobre la producción de TSH en células cultivadas que expresan TSH-R, pero estos estudios son difíciles de efectuar. Las pruebas en las que se intenta medir la fijación de anticuerpos sobre el receptor por competencia con TSH radiomarcada [inmunoglobulinas inhibidoras de la fijación de TSH (*TSH-binding inhibiting immunoglobulins*, TBII)] no permiten distinguir entre los anticuerpos bloqueadores de TSI-R y los bloqueadores de TSH-R, pero el resultado positivo en un paciente con hipotiroidismo espontáneo es prueba firme de la presencia de anticuerpos bloqueadores. El empleo de estos estudios no modifica el tratamiento de los pacientes, aunque pueden ser de utilidad para confirmar la causa del hipotiroidismo neonatal transitorio.

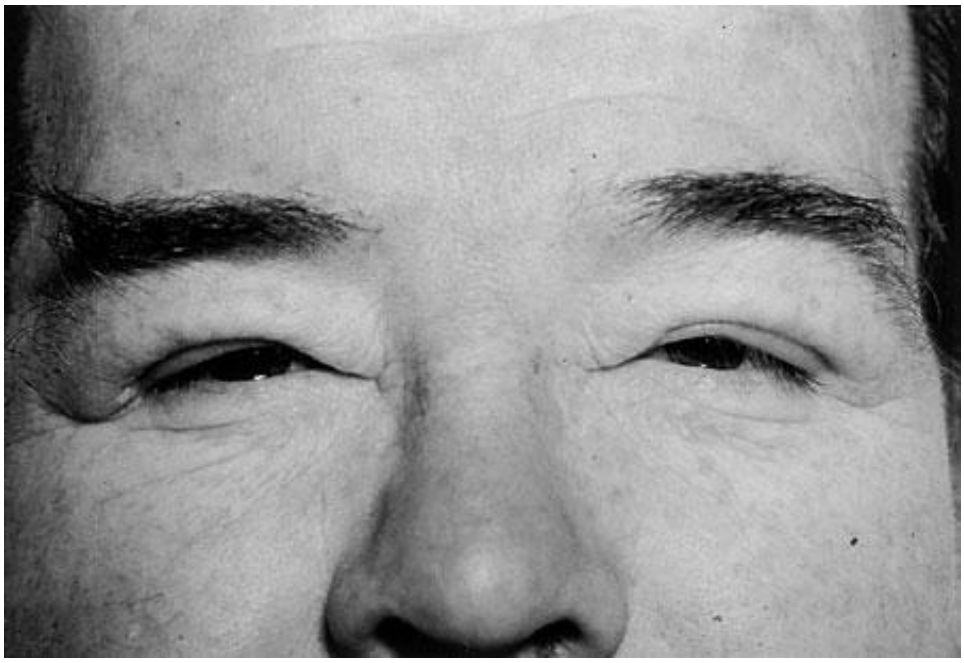
Manifestaciones clínicas

Las principales características clínicas del hipotiroidismo se resumen en el cuadro 320-5. El comienzo suele ser gradual y es posible que el paciente se dé cuenta de sus síntomas únicamente cuando se haya restablecido el eutiroidismo. Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto a menudo acuden a consulta debido al bocio y no a la presencia de síntomas de hipotiroidismo. Aunque el bocio no sea grande, suele ser irregular y de consistencia firme. A menudo es posible palpar un lóbulo piramidal, habitualmente un resto vestigial del conducto tirogloso.

Es raro que la tiroiditis de Hashimoto no complicada se acompañe de dolor.

Los pacientes con tiroiditis atrófica y los que se encuentran en la fase tardía de la tiroiditis de Hashimoto, presentan signos y síntomas de hipotiroidismo. La piel está seca y existe una disminución de la sudación, adelgazamiento de la epidermis e hiperqueratosis del estrato córneo. El aumento del contenido de glucosaminoglucanos en la dermis atrapa agua, provocando un engrosamiento de la piel sin fóvea (*mixedema*). Las características típicas son cara hinchada con párpados edematosos y edema pretibial sin fóvea (fig. 320-4). Existe palidez, a menudo con un tinte amarillento por la acumulación de carotenos. Se retrasa el crecimiento de las uñas y el pelo está seco, quebradizo, difícil de controlar y se cae con facilidad. Además de la alopecia difusa, hay adelgazamiento del tercio externo de las cejas, aunque éste no es un signo específico de hipotiroidismo.

FIGURA 320-4.



Aspecto facial en el hipotiroidismo. Obsérvense los ojos hinchados y la piel engrosada y pálida.

Otras características comunes son estreñimiento y aumento de peso (a pesar de que el paciente tiene poco apetito). A diferencia de la creencia popular, el aumento de peso es moderado y se debe principalmente a retención de líquidos en los tejidos mixedematosos. La libido está disminuida en ambos sexos, y puede haber oligomenorrea o amenorrea en la enfermedad de larga duración, pero la menorragia también es frecuente. La fertilidad disminuye y la incidencia de abortos espontáneos aumenta. Los niveles de prolactina a menudo presentan una elevación discreta (cap. 318) y pueden contribuir a las alteraciones de la libido y la fertilidad, así como provocar galactorrea.

La contractilidad miocárdica y la frecuencia del pulso están disminuidas, lo reduce el volumen sistólico y provoca bradicardia. El aumento de la resistencia periférica puede asociarse a hipertensión, especialmente diastólica. El flujo sanguíneo se desvía de la piel, provocando frialdad de las extremidades. El 30% de los pacientes sufre derrames pericárdicos que rara vez alteran la función cardíaca. Aunque se han documentado alteraciones en la expresión de la isoforma de las cadenas pesadas de la miosina, la miocardiopatía no es frecuente. El líquido puede acumularse también en otras cavidades serosas y en el oído medio, produciendo sordera de conducción. La función pulmonar suele ser normal, pero puede aparecer disnea debida a derrame pleural, deterioro de la función de los músculos respiratorios, reducción del impulso ventilatorio o apnea del sueño.

Son frecuentes el síndrome del túnel carpiano y otros síndromes de atrapamiento, al igual que el deterioro de la

función muscular, con rigidez, calambres y dolor. En la exploración puede observarse lentitud de relajación de los reflejos tendinosos y seudomiotonía. La memoria y la concentración están deterioradas. Los problemas neurológicos como ataxia cerebelosa reversible, demencia, psicosis y coma mixedematoso no son frecuentes. La *encefalopatía de Hashimoto* es un síndrome raro y específico que se asocia a mioclonía y a actividad de ondas lentas en el electroencefalograma, que puede evolucionar a confusión, coma y muerte. Responde a los esteroides y puede ocurrir en presencia de tiroiditis autoinmunitaria, sin hipotiroidismo. La voz ronca del hipotiroidismo, así como la torpeza del habla que se observa a veces en este trastorno, se deben a la acumulación de líquidos en las cuerdas vocales y la lengua.

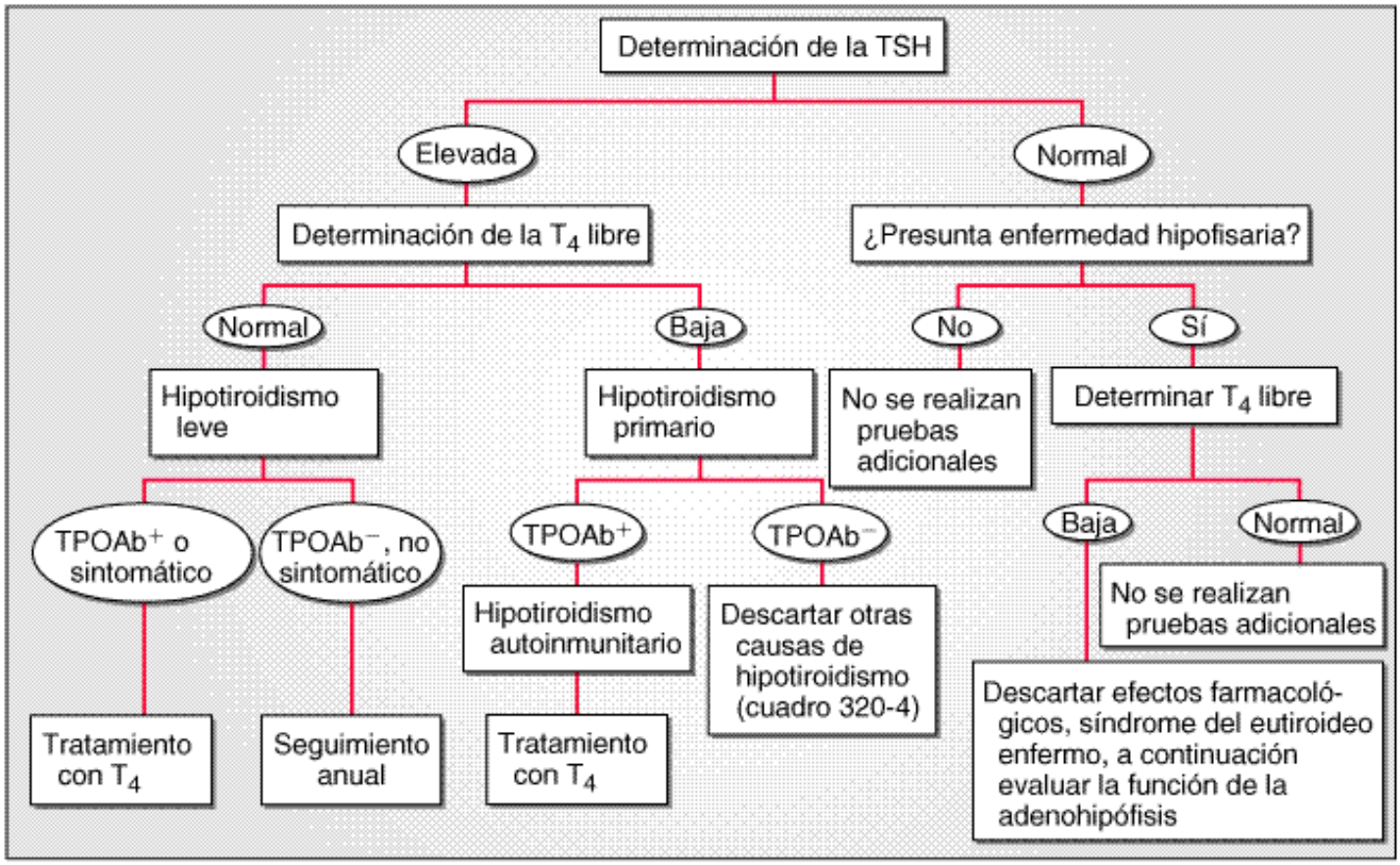
Las características descritas se deben a un déficit de hormona tiroidea. No obstante, el hipotiroidismo autoinmunitario puede acompañarse de signos y síntomas de otras enfermedades autoinmunitarias, particularmente vitíligo, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, alopecia areata y diabetes mellitus de tipo 1. Algunas enfermedades que aparecen con menor frecuencia en asociación con el hipotiroidismo autoinmunitario son la enfermedad celíaca, la dermatitis herpetiforme, la hepatitis crónica activa, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) y el síndrome de Sjögren. La oftalmopatía asociada al tiroides, que suele aparecer en la enfermedad de Graves (véase más adelante en este capítulo), aparece aproximadamente en 5% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario.

El hipotiroidismo autoinmunitario es raro en niños y se relaciona con crecimiento lento y retraso de la maduración facial. La aparición de los dientes permanentes también se retrasa. La miopatía, con inflamación muscular es más frecuente que en los adultos. En la mayoría de los casos la pubertad se retrasa, aunque en ocasiones existe una pubertad precoz. Puede haber afección intelectual si el proceso se inicia antes de los tres años de edad y el déficit hormonal es intenso.

Evaluación de laboratorio

La figura 320-5 recoge un resumen del proceso de investigación destinado a determinar la existencia y la causa del hipotiroidismo. Un nivel de TSH normal excluye el hipotiroidismo primario (pero no el secundario). Si la TSH está elevada, es necesario determinar el nivel de T_4 libre para confirmar la presencia de hipotiroidismo clínico; sin embargo, la cuantificación de T_4 no detecta el hipotiroidismo leve o subclínico por lo que no es el método adecuado para la detección sistemática. Los niveles circulantes de T_3 libre son normales en alrededor de 25% de los pacientes, hecho que refleja las respuestas de adaptación al hipotiroidismo. Por consiguiente, no está indicado determinar los niveles de triyodotironina.

FIGURA 320-5.



Evaluación del hipotiroidismo. $TPOAb^+$, presencia de anticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea (*thyroid peroxidase antibodies present*); $TPOAb^-$, ausencia de anticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea (*thyroid peroxidase antibodies not present*). TSH, hormona estimulante de tiroides.

Una vez confirmada la presencia de hipotiroidismo clínico o subclínico es fácil establecer la etiología demostrando la presencia de anticuerpos frente a la TPO, que están presentes en 90 a 95% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario. En 10 a 20% de los pacientes se encuentran inmunoglobulinas inhibidoras de la fijación de TSH (TBII), pero este estudio no siempre es necesario. Si existe cualquier duda acerca de la causa de un bocio acompañado de hipotiroidismo, puede recurrirse a la biopsia por FNA para confirmar la presencia de tiroiditis autoinmunitaria. Otros datos de laboratorio de hipotiroidismo son aumento de la creatinfosfocinasa, elevación del colesterol y triglicéridos y anemia (habitualmente normocítica o macrocítica). Excepto cuando se acompaña de déficit de hierro, la anemia y otras anomalías se resuelven gradualmente con la restitución de tiroxina.

Diagnóstico diferencial

Un bocio asimétrico en la tiroiditis de Hashimoto puede confundirse con un bocio multinodular tóxico o con un carcinoma de tiroides, incluso aunque se detecten anticuerpos tiroideos. La ecografía demuestra la presencia de una lesión solitaria o de un bocio multinodular, en lugar del aumento de tamaño heterogéneo de la glándula característico de la tiroiditis de Hashimoto. La biopsia por FNA es útil en el estudio de los nódulos focales. A continuación se comentan otras causas de hipotiroidismo que rara vez causan problemas de confusión diagnóstica (cuadro 320-4).

Otras causas de hipotiroidismo

El *hipotiroidismo yatrógeno* es una causa frecuente de hipotiroidismo y a menudo es posible establecer el diagnóstico mediante detección sistemática antes de que se desarrollen los síntomas. En los primeros tres a cuatro meses de tratamiento con yodo radiactivo puede aparecer hipotiroidismo transitorio debido a lesiones

reversibles de la radiación, más que a destrucción celular. El tratamiento con tiroxina en bajas dosis puede retirarse cuando el paciente se recupera. Debido a que los niveles de TSH están suprimidos por el hipertiroidismo, los niveles de T_4 libre son mejores indicadores de la función tiroidea en los meses siguientes al tratamiento con yodo radiactivo. El hipotiroidismo leve tras la tiroidectomía subtotal también puede resolverse tras varios meses, a medida que el incremento de la TSH estimula los restos de la glándula.

El déficit de yodo provoca bocio endémico y cretinismo, pero es una causa poco frecuente de hipotiroidismo del adulto, a menos que el aporte de yodo sea muy bajo o existan otros factores nocivos, como consumo de tiocianatos de mandioca o déficit de selenio. Aunque el hipotiroidismo secundario a déficit de yodo se puede tratar con tiroxina, se deben aplicar medidas de salud pública encaminadas a mejorar el aporte de yodo con el fin de resolver este problema. El uso de sal o pan yodados o la administración de una embolada única de aceite yodado por vía oral o intramuscular han tenido éxito.

Resulta paradójico el hecho de que el exceso de yodo también pueda inducir bocio e hipotiroidismo. Los acontecimientos celulares responsables de este efecto no se conocen con exactitud, pero los sujetos con tiroiditis autoinmunitaria son especialmente vulnerables. El exceso de yodo es responsable del hipotiroidismo que aparece hasta en 13% de los pacientes tratados con amiodarona (véase más adelante en este capítulo). Otros fármacos, en especial el litio, también pueden causar hipotiroidismo.

El *hipotiroidismo secundario* suele diagnosticarse en el contexto de otros déficit de hormonas hipofisarias; el déficit aislado de TSH es muy raro (cap. 318). Los niveles de TSH pueden ser bajos, normales o incluso estar ligeramente aumentados en el hipotiroidismo secundario; esto último se debe a la secreción de formas inmunoactivas pero bioinactivas de TSH. El diagnóstico se confirma detectando un nivel de T_4 libre bajo. El objetivo del tratamiento consiste en mantener las concentraciones de T_4 en la mitad superior del intervalo de referencia, dado que los niveles de TSH no se pueden utilizar para vigilar el tratamiento.

Tratamiento

Hipotiroidismo clínico

Si no existe función tiroidea residual, la dosis de restitución diaria de levotiroxina suele ser de 1.6 µg/kg de peso corporal (normalmente 100 a 150 µg). No obstante, en muchos pacientes basta con administrar dosis menores hasta que se destruya el tejido tiroideo residual. En los pacientes en los que se desarrolla hipotiroidismo tras el tratamiento de la enfermedad de Graves a menudo existe una función autónoma subyacente, que requiere dosis de restitución menores (normalmente 75 a 125 µg/día).

Los pacientes adultos menores de 60 años sin signos de cardiopatía pueden comenzar el tratamiento con 50 a 100 µg de levotiroxina (T_4) al día. La dosis se ajusta en función de los niveles de TSH, y el objetivo del tratamiento será una TSH normal, idealmente en la mitad inferior del intervalo de referencia. La respuesta de la TSH es gradual y se determina dos meses después de iniciado el tratamiento o después de cualquier cambio en la dosis de levotiroxina. Los efectos clínicos de la restitución con levotiroxina a menudo tardan en aparecer. Los síntomas pueden no aliviarse por completo hasta tres a seis meses después de que se restablezcan los niveles normales de TSH. El ajuste de la dosis de levotiroxina se realiza en incrementos de 12.5 o 25 µg si la TSH es alta; si la TSH está suprimida deben realizarse disminuciones de la misma magnitud. Los pacientes con supresión de TSH por cualquier causa, incluido el tratamiento excesivo con T_4, presentan mayor riesgo de fibrilación auricular y de reducción de la densidad ósea.

Aunque se dispone de preparaciones tiroideas desecadas de origen animal (extracto de tiroides USP), no se recomienda su uso, dado que la potencia y la composición varían en los diferentes lotes. Ha vuelto a surgir el

interés por el uso combinado de levotiroxina y liotironina (triyodotironina, T_3), basándose en estudios que sugieren que los pacientes se sienten mejor cuando toman la combinación T_4/T_3 que cuando toman sólo T_4. No obstante, no se ha demostrado el efecto beneficioso a largo plazo del tratamiento con esta combinación. El tratamiento aislado con liotironina no tiene justificación, debido a que su corta vida media hace necesario administrar tres o cuatro dosis diarias y los niveles de T_3 fluctúan.

Una vez que se ha logrado la restitución total y los niveles de TSH se encuentran estables, se realizan determinaciones anuales de la TSH, las cuales pueden espaciarse a cada dos a tres años si la TSH se mantiene dentro de límites normales durante varios años. Debe señalarse que es importante asegurar el cumplimiento continuo del tratamiento, ya que los pacientes no advierten ninguna diferencia cuando dejan de tomar algunas dosis de levotiroxina, lo que en ocasiones hace que interrumpan el tratamiento.

En los pacientes con peso corporal normal que toman 200 µg o más de levotiroxina al día, un nivel elevado de TSH a menudo es un signo de mal cumplimiento con el tratamiento. Ésta es también la explicación probable de las fluctuaciones en la concentración de TSH a pesar de que la dosis de levotiroxina no ha variado. En estos pacientes a menudo se encuentran niveles normales o elevados de T_4 libre, pese a la elevación de la TSH, porque recuerdan tomar la medicación unos días antes de las pruebas y esas dosis son suficientes para normalizar la T_4, pero no los niveles de TSH. Es importante tener en cuenta esta posibilidad, ya que este patrón de las pruebas de función tiroidea también es indicativo de trastornos relacionados con secreción inadecuada de TSH (cuadro 320-3). Debido a que la T_4 tiene una vida media larga (siete días), puede recomendarse a los pacientes que tomen hasta tres dosis de una sola vez de los comprimidos que olvidaron tomar. Deben excluirse también otras causas de aumento de los requerimientos de levotiroxina, en particular malabsorción (p. ej., enfermedad celíaca, operaciones quirúrgicas sobre el intestino delgado), tratamiento con estrógenos y fármacos que interfieren con la absorción o la depuración de T_4 como colestiramina, sulfato ferroso, complementos de calcio, lovastatina, hidróxido de aluminio, rifampicina, amiodarona, carbamazepina y fenilhidantoína.

Hipotiroidismo leve

Por definición, el hipotiroidismo subclínico o leve consiste en la presencia de datos bioquímicos de déficit de hormona tiroidea en pacientes que tienen pocas o ninguna manifestación clínica de hipotiroidismo. No existen directrices de aceptación general para el tratamiento del hipotiroidismo subclínico. Siempre que se evite un tratamiento excesivo, existe poco riesgo derivado de la corrección de los niveles ligeramente elevados de la TSH, y en algunos pacientes el tratamiento probablemente proporcione un efecto beneficioso moderado. Además, existe cierto riesgo de que estos pacientes evolucionen a un hipotiroidismo manifiesto, especialmente la concentración de TSH es >6 mU/L y existen anticuerpos frente a la TPO. El tratamiento se administra comenzando con una dosis baja de levotiroxina (25 a 50 µg/día) con el objetivo de normalizar la TSH. Si no se administra tiroxina, deberá valorarse la función tiroidea cada año.

Consideraciones terapéuticas especiales

Rara vez la restitución con levotiroxina se relaciona con seudotumor cerebral en los *niños*. La presentación parece ser idiosincrásica y ocurre meses después de iniciado el tratamiento. Las mujeres con antecedentes de hipotiroidismo o con alto riesgo de padecerlo deben asegurarse de que son eutiroideas antes de la concepción y durante las primeras fases del embarazo, dado que el hipotiroidismo materno puede afectar adversamente al desarrollo neurológico fetal. Deberá valorarse la función tiroidea una vez que se confirme el embarazo, así como al principio del segundo y el tercer trimestres. Quizá sea necesario incrementar la dosis de levotiroxina en 50% o más durante la gestación y volver a la posología previa después del parto. Las personas *ancianas* pueden

requerir hasta 20% menos tiroxina que las más jóvenes. En el anciano, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria conocida, la dosis inicial de levotiroxina es de 12.5 a 25 µg/día, con incrementos similares cada dos a tres meses hasta que se normalice la TSH. En algunos pacientes puede ser imposible lograr la restitución total, a pesar de un tratamiento antianginoso óptimo. La *cirugía urgente* suele ser segura en los pacientes con hipotiroidismo no tratado, aunque la cirugía no urgente debe diferirse hasta alcanzar el estado eutiroideo.

El *coma mixedematoso* sigue teniendo una elevada mortalidad a pesar del tratamiento intensivo. Las manifestaciones clínicas consisten en disminución del nivel de conciencia, en ocasiones acompañada de convulsiones, así como las demás características del hipotiroidismo (cuadro 320-5). La hipotermia puede alcanzar los 23°C. Puede haber antecedentes de hipotiroidismo tratado con mal cumplimiento por parte del paciente, pero también es posible que no se haya establecido aún el diagnóstico de hipotiroidismo. El coma mixedematoso ocurre casi siempre en el anciano y suele desencadenarse por factores que alteran la respiración, como fármacos (especialmente sedantes, anestésicos y antidepresivos), neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto del miocardio, hemorragia digestiva o accidentes cerebrovasculares. También debe sospecharse la existencia de sepsis. La exposición al frío también puede ser un factor de riesgo. La hipoventilación, que conduce a hipoxia y a hipercapnia, desempeña un papel importante en la patogenia; la hipoglucemia y la hiponatriemia por dilución también pueden contribuir al desarrollo de coma mixedematoso.

La levotiroxina puede administrarse inicialmente en una inyección intravenosa rápida (embolada) única de 500 µg, que sirve de dosis de carga. Aunque no es estrictamente necesario administrar más levotiroxina en varios días, suele continuarse el tratamiento con una dosis de 50 a 100 µg/día. Si no se dispone de un preparado intravenoso adecuado, la misma dosis inicial de levotiroxina puede administrarse por sonda nasogástrica (aunque la absorción puede estar deteriorada en el mixedema). Otra opción consiste en administrar liotironina (T_3) por vía intravenosa o por sonda nasogástrica, en dosis de 10 a 25 µg cada 8 a 12 h. Se ha defendido este tratamiento sobre la base de que la conversión de T_4 en T_3 está deteriorada en el coma mixedematoso. No obstante, el exceso de liotironina puede provocar arritmias. Otra opción terapéutica común es la combinación de levotiroxina (200 µg) con liotironina (25 µg) en una embolada inicial única seguida de tratamiento diario con levotiroxina (50 a 100 µg/día) y liotironina (10 µg cada 8 h).

Debe proporcionarse tratamiento de sostén para corregir cualquier alteración metabólica coexistente. El calentamiento externo está indicado únicamente si la temperatura es inferior a 30°C, dado que puede provocar un colapso cardiovascular (cap. 16). Se utilizan cobijas reflectantes para prevenir pérdida adicional de calor. Se administra hidrocortisona por vía parenteral (50 mg cada 6 h), ya que en el hipotiroidismo profundo existe déficit de la reserva suprarrenal. Se tratará además cualquier factor desencadenante; este enfoque incluye la administración precoz de antibióticos de amplio espectro hasta descartar la existencia de infección. Durante las primeras 48 h suele ser necesario el apoyo ventilatorio con gasometría arterial a intervalos regulares. Si existe hiponatriemia o hipoglucemia, se administra solución salina hipertónica o glucosa intravenosa; los líquidos intravenosos hipotónicos deben evitarse, ya que pueden exacerbar la retención de agua secundaria a la reducción de la perfusión renal y a la secreción inadecuada de vasopresina. El metabolismo de la mayoría de los fármacos está deteriorado y deben evitarse los sedantes, o administrarlos en dosis reducidas. Cuando sea posible, se monitorizan los niveles sanguíneos de los fármacos, para ajustar las dosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.









McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tirotoxicosis

La *tirotoxicosis* se define como el estado de exceso de hormonas tiroideas y no es sinónimo de *hipertiroidismo*, que es el resultado de un exceso de función tiroidea. No obstante, las principales causas de la tirotoxicosis son el hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y los adenomas tóxicos. En el cuadro 320-6 se mencionan otras causas.

Cuadro 320-6. Causas de tirotoxicosis

Hipertiroidismo primario
Enfermedad de Graves
Bocio multinodular tóxico
Adenoma tóxico
Metástasis de cáncer de tiroides funcionante
Mutación activadora del receptor de TSH
Mutación activadora de $G_s\alpha$ (síndrome de McCune-Albright)
Estruma ovárico
Sustancias: exceso de yodo (fenómeno de Jod-Basedow)
Tirotoxicosis sin hipertiroidismo
Tiroiditis subaguda
Tiroiditis silenciosa
Otras causas de destrucción tiroidea: amiodarona, radiación, infarto de adenoma
Ingestión excesiva de hormona tiroidea (tirotoxicosis facticia) o de tejido tiroideo
Hipertiroidismo secundario
Adenoma hipofisario secretor de TSH
Síndrome de resistencia a la hormona tiroidea: algunos pacientes pueden tener características de tirotoxicosis
Tumores secretores de gonadotropina coriónica[a]
Tirotoxicosis gravídica[a]

[a] Los niveles circulantes de TSH son bajos en estas formas de hipertiroidismo secundario.

Nota: TSH, hormona estimulante de tiroides.

Enfermedad de Graves

Epidemiología

La enfermedad de Graves da cuenta de 60 a 80% de las tirotoxicosis, aunque la prevalencia varía en las distintas poblaciones, dependiendo principalmente de la ingestión de yodo (la ingestión elevada se relaciona con un aumento de la prevalencia de enfermedad de Graves). La enfermedad de Graves afecta a 2% de las mujeres, mientras que su frecuencia es diez veces menor en los varones. Este trastorno rara vez comienza antes de la adolescencia y ocurre normalmente entre 20 y 50 años de edad, aunque también se observa en el anciano.

Patogenia

Como sucede en el hipotiroidismo inmunitario, una combinación de factores genéticos, entre ellos polimorfismos HLA-DR y *CTLA-4* y factores ambientales contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad de Graves. La concordancia para la enfermedad de Graves en gemelos monocigóticos es de 20 a 30%, mientras que en los gemelos dicigóticos es de menos de 5%. Las pruebas indirectas con que se cuenta sugieren que el estrés es un factor ambiental de importancia, que posiblemente opera a través de efectos neuroendocrinos sobre el sistema inmunitario. El tabaquismo es un factor de riesgo menor de enfermedad de Graves y un factor de riesgo mayor para el desarrollo de oftalmopatía. Los incrementos repentinos de la ingestión de yodo pueden precipitar la enfermedad de Graves y ésta es tres veces más frecuente durante el posparto.

El hipertiroidismo de la enfermedad de Graves se debe a TSI que se sintetizan en la glándula tiroides, en la médula ósea y en los ganglios linfáticos. Estos anticuerpos se pueden identificar mediante bioensayos o empleando los análisis de TBII ampliamente disponibles. La presencia de TBII en un paciente con tirotoxicosis es una prueba indirecta firme de la existencia de TSI. Estos estudios son de utilidad para vigilar a las pacientes embarazadas con enfermedad de Graves en las cuales las TSI elevadas pueden atravesar la placenta y producir tirotoxicosis neonatal. Los pacientes con enfermedad de Graves sufren otras reacciones autoinmunitarias tiroideas semejantes a las del hipotiroidismo autoinmunitario (véase con anterioridad en este capítulo). En 80% de los casos se encuentran anticuerpos anti-TPO que son marcadores de autoinmunidad fáciles de medir. Como la citotoxicidad mediada por células T puede afectar también la función tiroidea, no existe una correlación directa entre la concentración de TSI y la de hormonas tiroideas. A largo plazo, 15% de quienes sufren enfermedad de Graves desarrollan hipotiroidismo autoinmunitario.

Las citocinas parecen desempeñar una función de primera importancia en la oftalmopatía relacionada con los trastornos tiroideos. Los músculos extraoculares sufren infiltración por células T activadas; la liberación de citocinas como IFN-ϒ, TNF e IL-1 activa a los fibroblastos y aumenta la síntesis de glucosaminoglucanos que atrapan agua, lo que provoca la tumefacción muscular característica. En el transcurso de la enfermedad aparece fibrosis y las células musculares manifiestan la lesión. Los fibroblastos orbitarios son particularmente sensibles a las citocinas, lo que quizá explique la localización anatómica de la reacción inmunitaria. Aunque no está del todo clara la patogenia de la oftalmopatía que acompaña a los trastornos tiroideos, cada vez hay más pruebas de que la expresión de TSH-R puede proporcionar un autoantígeno orbitario importante. De hecho, la inyección de TSH-R a ratones de ciertas cepas induce hipertiroidismo autoinmunitario y la oftalmopatía característica. Se han identificado diversos autoanticuerpos contra los antígenos del músculo orbitario y de los fibroblastos en pacientes con oftalmopatía, pero es más probable que estos anticuerpos se originen como un fenómeno secundario que depende de reacciones autoinmunitarias mediadas por células T. Mecanismos semejantes participan en la dermopatía.

Manifestaciones clínicas

Los signos y los síntomas abarcan las características comunes a cualquier causa de tirotoxicosis (cuadro 320-7) y las específicas de la enfermedad de Graves. La presentación clínica depende de la gravedad de la tirotoxicosis, la duración de la enfermedad, la predisposición individual al exceso de hormona tiroidea y la edad del paciente. En el anciano, las manifestaciones de la tirotoxicosis pueden ser sutiles o estar enmascaradas, y los síntomas principales son fatiga y pérdida de peso, que conforman el llamado *hipertiroidismo apático*.

Cuadro 320-7. Signos y síntomas de tirotoxicosis (orden descendente de frecuencia)

Síntomas	Signos[a]
Hiperactividad, irritabilidad, disforia	Taquicardia; fibrilación auricular en el anciano
Intolerancia al calor y sudación	Temblores
Palpitaciones	Bocio
Fatiga y debilidad	Piel caliente y húmeda
Pérdida de peso con aumento del apetito	Debilidad muscular, miopatía proximal
Diarrea	Retracción palpebral o respuesta palpebral lenta
Poliuria	Ginecomastia
Oligomenorrea, pérdida de la libido	

[a] Se excluyen los signos de oftalmopatía y dermopatía específicos de la enfermedad de Graves.

La tirotoxicosis puede causar una pérdida inexplicada de peso, a pesar del aumento en el apetito debido al incremento de la tasa metabólica. No obstante, 5% de los pacientes suben de peso por la mayor ingestión de alimentos. Otras características destacadas son hiperactividad, nerviosismo e irritabilidad, que a la larga provocan en algunos pacientes una sensación de fatiga fácil. El insomnio y la alteración de la capacidad de concentración son frecuentes; el hipertiroidismo apático puede confundirse con una depresión en el anciano. Un hallazgo muy frecuente es temblor fino, que es más fácil de detectar cuando se pide al paciente que extienda los dedos y coloque las puntas sobre la palma de la mano del explorador. Las manifestaciones neurológicas habituales de este trastorno consisten en hiperreflexia, atrofia muscular y miopatía proximal sin fasciculaciones. La corea no es una característica frecuente. En ocasiones, la tirotoxicosis se relaciona con una forma de parálisis periódica hipopotasiémica; este trastorno es especialmente común en los varones asiáticos con tirotoxicosis.

La manifestación cardiovascular más frecuente es la taquicardia sinusal, a menudo acompañada de palpitaciones; en ocasiones se debe a taquicardia supraventricular. El alto gasto cardíaco produce pulso saltón, aumento de la presión diferencial y soplo sistólico aórtico, y puede empeorar la insuficiencia cardíaca en el anciano o en los pacientes con cardiopatía preexistente. La fibrilación auricular es más frecuente en los pacientes mayores de 50 años. El tratamiento del estado tirotóxico sólo convierte la fibrilación en ritmo sinusal en menos de la mitad de los enfermos, lo que indica que en el resto existe un problema cardíaco subyacente.

La piel suele estar caliente y húmeda, y el paciente se queja de sudación e intolerancia al calor, en especial durante las épocas calurosas. También puede haber eritema palmar, onicólisis y, con menor frecuencia, prurito, urticaria e hiperpigmentación difusa. La textura del pelo se vuelve fina y en 40% de los pacientes aparece alopecia difusa que persiste meses después de restaurado el eutiroidismo. Se reduce el tiempo de tránsito gastrointestinal, con lo que aumenta la frecuencia de la defecación, a menudo con diarrea y en ocasiones con esteatorrea leve. Es frecuente que las mujeres presenten oligomenorrea o amenorrea; en los varones puede

existir un deterioro de la función sexual y, rara vez, ginecomastia. El efecto directo de las hormonas tiroideas sobre la reabsorción ósea provoca osteopenia en la tirotoxicosis prolongada. En 20% de los pacientes aparece hipercalcemia leve. También existe un pequeño aumento de fracturas en pacientes con antecedentes de tirotoxicosis.

En la enfermedad de Graves a menudo existe un aumento de tamaño difuso de la tiroides a dos o tres veces su tamaño normal. La consistencia es firme, pero menos que en el bocio multinodular. Puede haber frémito o soplo debido al aumento de la vascularización de la glándula y a la circulación hiperdinámica.

La retracción palpebral, que causa "mirada de asombro", puede aparecer en cualquier forma de tirotoxicosis y es consecuencia de la hiperactividad simpática. No obstante, la enfermedad de Graves se acompaña de signos oculares específicos que conforman la *oftalmopatía de Graves* (fig. 320-6*A*). Este trastorno también recibe el nombre de *oftalmopatía relacionada con el tiroides*, dado que en 10% de los pacientes ocurre en ausencia de enfermedad de Graves. La mayoría de quienes la padecen tiene hipotiroidismo autoinmunitario o anticuerpos antitiroideos. El inicio de la oftalmopatía de Graves en 75% de los pacientes tiene lugar en el año anterior o siguiente al diagnóstico de tirotoxicosis, pero en ocasiones puede producirse varios años antes o después de la tirotoxicosis (oftalmopatía eutiroidea).

FIGURA 320-6.



Características de la enfermedad de Graves. *A.* Aspecto de la cara en la enfermedad de Graves; destacan la retracción palpebral, el edema periorbitario y la proptosis. *B.* Dermopatía tiroidea en las caras laterales de las espinillas. *C.* Acropaquia tiroidea.

Muchos pacientes con enfermedad de Graves tienen pocos signos clínicos de oftalmopatía. No obstante, la ecografía o la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de la órbita permiten detectar en casi todos los pacientes el aumento de tamaño de los músculos extraoculares típico de esta enfermedad y otras manifestaciones sutiles. Se encuentran signos unilaterales en 10% de los pacientes. Las primeras manifestaciones de oftalmopatía suelen ser sensación de arena en los ojos, molestias oculares y lagrimeo excesivo. Aproximadamente un tercio de los pacientes tiene proptosis, que se detecta mejor visualizando la esclerótica entre el borde inferior del iris y el párpado inferior, con los ojos en la posición primaria y puede medirse con un exoftalmómetro. En los casos graves, la proptosis puede provocar exposición y lesiones corneales, especialmente si los párpados no se cierran durante el sueño. También son frecuentes el edema periorbitario, la inyección de la esclerótica y la quemosis. En 5 a 10% de los pacientes, la inflamación muscular es tan intensa que causa diplopía de forma característica (pero no exclusiva) cuando el paciente mira hacia arriba y hacia un lado. La manifestación más grave de este proceso es la compresión del nervio óptico en el vértice orbitario, que produce edema de papila, defectos del campo periférico y, si no recibe tratamiento, pérdida permanente de la visión.

Se han utilizado muchos sistemas de puntuación para calibrar el alcance y la actividad de los cambios orbitarios de la enfermedad de Graves. El siguiente esquema, conocido en inglés como NO SPECS, incluye las distintas clases de cambios oculares:

0 = Sin signos ni síntomas (***N****o signs or symptoms*).

1 = Sólo signos (retracción o retraso palpebral), sin síntomas (***O****nly signs*).

2 = Afección de los tejidos blandos (edema periorbitario) (***S****oft tissue involvement*).

3 = **P**roptosis (>22 mm).

4 = Afección de los músculos extraoculares (diplopía) (***E****xtraocular muscle involvement*).

5 = Afección corneal (***C****orneal involvement*).

6 = Pérdida de visión (***S****ight loss*).

Aunque es útil como regla mnemotécnica, el esquema anterior es insuficiente para describir la enfermedad ocular y los pacientes no necesariamente pasan de una etapa a la siguiente. Cuando la enfermedad ocular de Graves está activa y es grave, está indicado remitir al paciente a un oftalmólogo quien debe medir la anchura de la hendidura palpebral, explorar la córnea teñida con fluoresceína y evaluar la función de la musculatura extraocular (p. ej., con la gráfica de Hess), tomar la presión intraocular y explorar los campos visuales, la agudeza visual y la visión cromática.

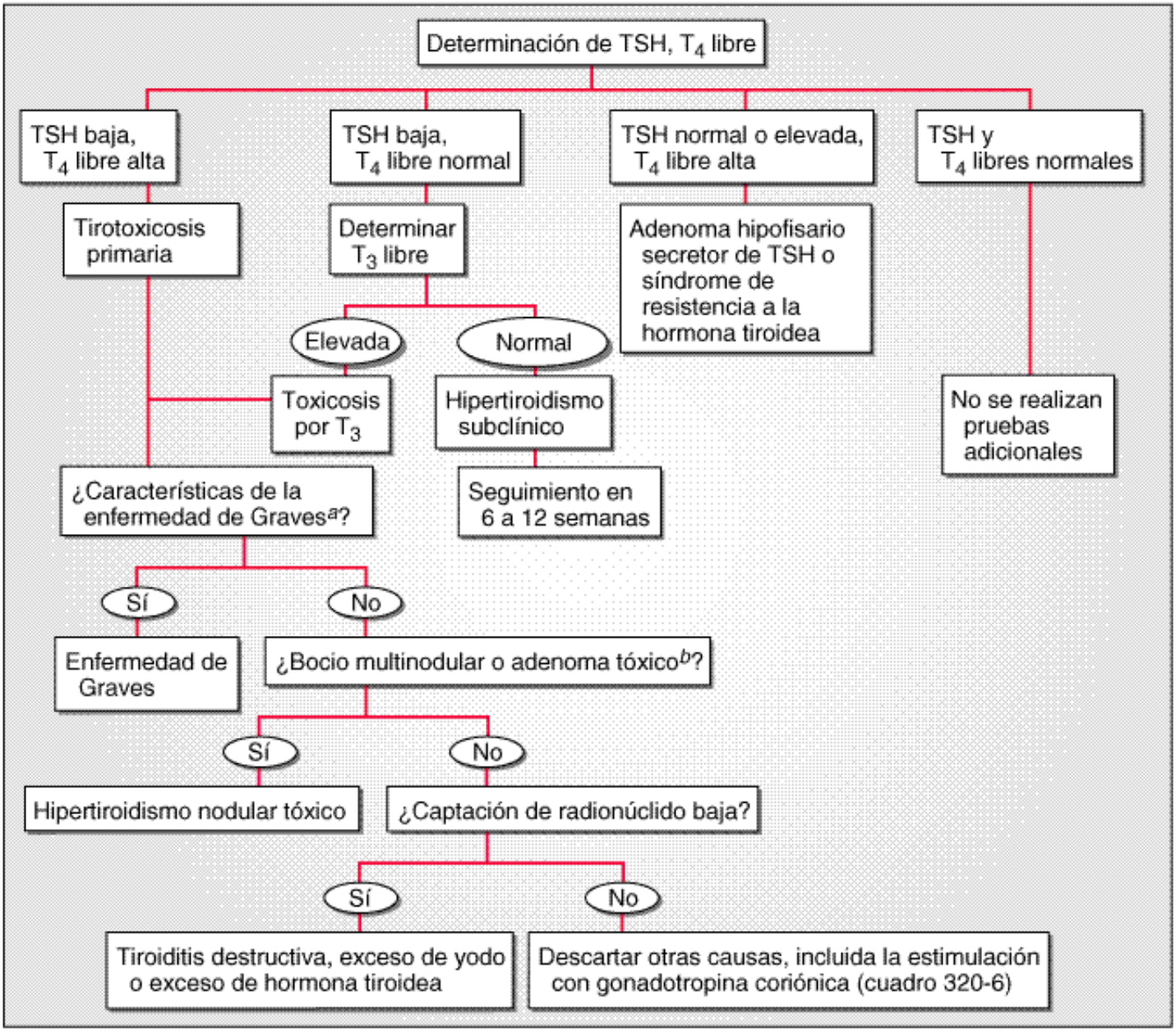
La *dermopatía tiroidea* aparece en menos de 5% de los pacientes con enfermedad de Graves (fig. 320-6*B*), casi siempre en presencia de oftalmopatía moderada o grave. Aunque es más frecuente en las caras anterior y laterales de la pierna (de ahí la denominación *mixedema pretibial*), las alteraciones cutáneas pueden tener otras localizaciones, en especial tras un traumatismo. La lesión típica es una placa inflamada no indurada de color rosado o violáceo y aspecto de "piel de naranja". La afección puede ser nodular y, en casos raros, el trastorno puede extenderse por toda la pierna y el pie, imitando la elefantiasis. La *acropaquia tiroidea* es una forma de dedos en palillo de tambor que se observa en menos de 1% de los pacientes con enfermedad de

Graves (fig. 320-6*C*). Presenta una asociación tan estrecha con la dermopatía tiroidea que en un paciente con enfermedad de Graves sin dermopatía ni oftalmopatía debe buscarse otra causa de dedos en palillo de tambor.

Evaluación de laboratorio

En la figura 320-7 se resume el proceso de investigación dirigido a determinar la presencia y la causa de la tirotoxicosis. En la enfermedad de Graves, el nivel de TSH está suprimido y los niveles de hormonas tiroideas libres y totales aumentados. En 2 a 5% de los pacientes (y más en áreas en las cuales la ingesta de yodo se encuentra al límite), sólo la T_3 está aumentada (toxicosis por T_3). El estado inverso de toxicosis por T_4, con T_4 libre y total elevada y T_3 normal, se observa cuando el hipertiroidismo se debe a exceso de yodo, lo cual proporciona exceso de sustrato para la síntesis de hormona tiroidea. Para hacer el diagnóstico diferencial, es útil medir los anticuerpos anti-TPO. La presencia de TBII o de TSI confirmará el diagnóstico, pero no se requiere de manera sistemática. Las elevaciones de bilirrubina, enzimas hepáticas y ferritina son anomalías acompañantes las cuales pueden producir confusión diagnóstica en caso de tirotoxicosis. Es posible que ocurran anemia microcítica y trombocitopenia.

FIGURA 320-7.



Evaluación de la tirotoxicosis. [a]Bocio difuso, anticuerpos frente a la TPO positivos, oftalmopatía, dermopatía; [b]puede confirmarse mediante gammagrafía con radionúclidos. TSH, hormona estimulante de tiroides.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la enfermedad de Graves es sencillo en un paciente con tirotoxicosis confirmada por los datos bioquímicos, bocio difuso palpable, oftalmopatía, anticuerpos frente a la TPO y antecedentes personales o familiares de trastornos autoinmunitarios. En el caso de pacientes con tirotoxicosis en los que faltan estas características, el método diagnóstico más fiable es una gammagrafía tiroidea con radionúclidos (^{99m}Tc, ^{123}I o ^{131}I), que permite diferenciar la captación difusa y elevada propia de la enfermedad de Graves de la enfermedad tiroidea nodular, la tiroiditis destructiva, el tejido tiroideo ectópico y la tirotoxicosis facticia. En el hipertiroidismo secundario debido a un tumor hipofisario secretor de TSH, existe también bocio difuso. La presencia de un nivel de TSH no suprimido y el hallazgo de un tumor hipofisario en la CT o en las imágenes por resonancia mag-nética (*magnetic resonance imaging*, MRI) permiten identificar fácilmente a estos pacientes.

Las características clínicas de la tirotoxicosis pueden imitar ciertos aspectos de otros trastornos, como crisis de angustia, manía, feocromocitoma y pérdida de peso por neoplasias malignas. El diagnóstico de tirotoxicosis puede excluirse fácilmente si los valores de TSH y T_3 son normales. Una concentración normal de TSH también descarta la enfermedad de Graves como causa de un bocio difuso.

Evolución clínica

Las características clínicas suelen empeorar sin tratamiento; la mortalidad era de 10 a 30% antes de la introducción de un tratamiento satisfactorio. Algunos pacientes con enfermedad de Graves experimentan recidivas y remisiones espontáneas. Rara vez puede haber fluctuaciones entre hipotiroidismo e hipertiroidismo debido a cambios en la actividad funcional de los anticuerpos frente al TSH-R. Aproximadamente 15% de los pacientes que entran en remisión tras el tratamiento con antitiroideos padecen hipotiroidismo 10 a 15 años después a consecuencia del proceso autoinmunitario destructivo. El curso clínico de la oftalmopatía no sigue el de la enfermedad tiroidea. La oftalmopatía habitualmente empeora durante los primeros tres a seis meses, seguido de una fase de meseta durante los siguientes 12 a 18 meses, con mejoría espontánea, especialmente en las alteraciones de los tejidos blandos. Sin embargo, el curso es más fulminante hasta en 5% de los pacientes, que requieren intervención en la fase aguda si existe compresión del nervio óptico o úlceras corneales. Puede aparecer diplopía en las fases tardías de la enfermedad debido a fibrosis de los músculos extraoculares. Algunos estudios sugieren que el tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo empeora la enfermedad ocular en una pequeña proporción de pacientes (especialmente en los fumadores). Los fármacos antitiroideos o la cirugía no tienen efectos adversos sobre la evolución clínica de la oftalmopatía. La dermopatía tiroidea, cuando aparece, suele empezar uno a dos años después del hipertiroidismo de Graves y puede mejorar espontáneamente.

Tratamiento

El *hipertiroidismo* de la enfermedad de Graves se trata disminuyendo la síntesis de hormonas tiroideas, administrando fármacos antitiroideos o reduciendo la cantidad de tejido tiroideo mediante tratamiento con yodo radiactivo (^{131}I) o tiroidectomía subtotal. Los antitiroideos son el tratamiento predominante en muchos centros de Europa y Japón, mientras que el yodo radiactivo es de primera línea en Estados Unidos. Estas diferencias reflejan el hecho de que ningún enfoque es óptimo y que los pacientes pueden requerir varios tratamientos para lograr la remisión.

Los principales *antitiroideos* son las tionamidas, como el propiltiouracilo, el carbimazol y el metabolito activo de este último, el metimazol. Los tres inhiben la función de la TPO, reduciendo la oxidación y la organificación del yoduro. Estos fármacos también reducen los niveles de anticuerpos antitiroideos, por mecanismos que aún no se conocen con exactitud, y parecen potenciar las tasas de remisión. El propiltiouracilo inhibe la desyodación de T_4 en T_3. No obstante, este efecto ofrece un beneficio menor, excepto en los casos más graves de tirotoxicosis, y se ve contrarrestado por la vida media mucho más corta de esta hormona (90 min) en comparación con el metimazol (6 h).

Existen muchas variaciones en los regímenes de antitiroideos. La dosis inicial de carbimazol o de metimazol suele ser de 10 a 20 mg cada 8 a 12 h, pero es posible administrar una sola dosis diaria una vez restablecido el eutiroidismo. El propiltiouracilo se administra en dosis de 100 a 200 mg cada 6 a 8 h y se suelen administrar dosis divididas durante todo el ciclo. Las dosis menores de cada fármaco pueden ser suficientes en las zonas de baja ingesta de yodo. La dosis inicial de los antitiroideos debe reducirse gradualmente (pauta de ajuste) a medida que mejora la tirotoxicosis. Otra opción es combinar dosis elevadas con un suplemento de levotiroxina (pauta de bloqueo-restitución) para evitar el hipotiroidismo inducido por estos fármacos. Los informes iniciales en los que se indicaba que las tasas de remisión eran superiores con la pauta de bloqueo-restitución no han podido ser reproducidas por otros estudios clínicos. A menudo es preferible el esquema de ajuste para reducir al mínimo la dosis de antitiroideos y proporcionar un índice de respuesta al tratamiento.

Las pruebas de función tiroidea y las manifestaciones clínicas se revisan tres a cuatro semanas después de comenzar el tratamiento, y la dosis se ajusta en función de los niveles de T_4 libre. La mayoría de los pacientes alcanza el estado eutiroideo hasta seis a ocho semanas después de iniciado el tratamiento. Los niveles de TSH a menudo permanecen suprimidos durante varios meses, por lo que no constituyen un índice sensible de la respuesta al tratamiento. Las dosis de mantenimiento diarias habituales de antitiroideos en la pauta de ajuste son de 2.5 a 10 mg de carbimazol o metimazol y de 50 a 100 mg de propiltiouracilo. En el esquema de bloqueo-sustitución, la dosis inicial de antitiroideo se mantiene constante y la dosis de levotiroxina se ajusta para mantener niveles normales de T_4 libre. Cuando se alivia la supresión de TSH, sus concentraciones se pueden emplear también para vigilar el tratamiento.

Las tasas máximas de remisión (30 a 50% en algunas poblaciones) se alcanzan en 18 a 24 meses. Por razones poco claras, estas tasas parecen variar en las distintas regiones geográficas. Los pacientes con hipertiroidismo grave y bocios voluminosos tienen mayor probabilidad de recidiva al concluir el tratamiento, pero el resultado es difícil de pronosticar. Debe realizarse un seguimiento estrecho de todos los pacientes para detectar una posible recidiva durante el primer año tras el tratamiento y al menos una vez al año a partir de entonces.

Los efectos secundarios más frecuentes de los antitiroideos son exantema, urticaria, fiebre y artralgias (1 a 5% de los pacientes). Estos efectos pueden resolverse espontáneamente o tras la sustitución del fármaco por otro antitiroideo. Algunos efectos secundarios poco frecuentes pero graves son la hepatitis, un síndrome similar al lupus eritematoso generalizado (SLE) y, lo más importante, agranulocitosis (<1%). Es indispensable interrumpir el tratamiento con antitiroideos y no volverlos a administrar si el paciente presenta efectos secundarios graves. Deben proporcionarse instrucciones por escrito a los pacientes explicando los síntomas de la agranulocitosis (faringitis, fiebre, úlceras bucales) y la necesidad de interrumpir el tratamiento hasta disponer de un hemograma completo para confirmar que no hay agranulocitosis. El tratamiento de esta complicación se describe en el capítulo 94. La mayoría de los médicos no vigila de forma prospectiva los recuentos sanguíneos, ya que el inicio de la agranulocitosis es idiosincrásico y repentino.

El *propranolol* (20 a 40 mg cada 6 h) o los betabloqueadores de acción más prolongada, como el atenolol,

pueden ser de utilidad en el control de los síntomas adrenérgicos, en especial en las primeras fases, antes de que los antitiroideos hagan efecto. Debe considerarse la posibilidad de anticoagulación con warfarina en todos los pacientes con fibrilación auricular. Si se utiliza digoxina, a menudo es necesario aumentar la dosis durante el estado tirotóxico.

El *yodo radiactivo* causa la destrucción progresiva de las células tiroideas y puede utilizarse como tratamiento inicial o para las recidivas tras un intento con antitiroideos. Existe un pequeño riesgo de crisis tirotóxica (véase más adelante en este capítulo) tras el tratamiento con yodo radiactivo, que puede evitarse administrando tratamiento previo durante al menos un mes con antitiroideos. Debe considerarse el tratamiento previo con antitiroideos en todos los pacientes ancianos, o en los que tienen problemas cardíacos, para reducir los depósitos de hormonas tiroideas antes de administrar el yodo radiactivo. Los antitiroideos deben suspenderse cuando menos tres días antes de administrar el yodo radiactivo para lograr una captación óptima de yodo.

No se ha logrado calcular con éxito la dosis óptima de yodo radiactivo que permita alcanzar el estado eutiroideo, sin una incidencia elevada de recidiva o progresión al hipotiroidismo. Algunos pacientes sufren una recidiva tras una sola dosis, debido a que los efectos biológicos de la radiación son variables en los distintos individuos, y no es posible evitar uniformemente el hipotiroidismo, ni siquiera utilizando una dosimetría precisa. Una estrategia práctica consiste en administrar una dosis fija basada en las características clínicas, como la gravedad de la tirotoxicosis, el tamaño del bocio (aumenta la dosis necesaria) y el nivel de captación de yodo radiactivo (reduce la dosis necesaria). La dosis de ^{131}I suele oscilar entre 185 MBq (5 mCi) y 555 MBq (15 mCi). El tratamiento incompleto o la recidiva precoz es más frecuente en los varones y en los pacientes menores de 40 años. Muchos expertos se muestran a favor de un enfoque dirigido a la ablación tiroidea (en oposición al eutiroidismo), ya que la sustitución con levotiroxina es sencilla y de todos modos la mayoría de los pacientes desarrolla hipotiroidismo en cinco a 10 años, frecuentemente con cierto retraso en su diagnóstico.

En los primeros días tras el tratamiento con yodo radiactivo es preciso tener en cuenta ciertas precauciones de seguridad para radiaciones, pero las directrices exactas varían con cada protocolo local. En general, los pacientes deben evitar el contacto estrecho y prolongado con niños y con mujeres embarazadas durante varios días, debido a la posibilidad de transmisión del isótopo residual y a una exposición excesiva a la radiación que emana de la glándula. Rara vez existe dolor leve debido a una tiroiditis por irradiación entre una y dos semanas después del tratamiento. El hipertiroidismo puede persistir durante dos a tres meses antes de que el yodo radiactivo tenga un efecto completo. Por este motivo, durante este intervalo pueden utilizarse bloqueadores adrenérgicos beta y antitiroideos para controlar los síntomas. El hipertiroidismo persistente puede tratarse con una segunda dosis de yodo radiactivo, habitualmente seis meses después de la primera dosis. El riesgo de hipotiroidismo tras la administración de yodo radiactivo depende de la dosis, pero al menos es de 10 a 20% en el primer año y de 5% al año a partir de entonces. Debe informarse a los pacientes de esta posibilidad antes de iniciar el tratamiento, y debe realizarse un seguimiento estrecho durante el primer año y realizar pruebas de función tiroidea anuales a partir de entonces.

El embarazo y la lactancia son contraindicaciones absolutas al tratamiento con yodo radiactivo, pero las pacientes pueden concebir seis meses después del tratamiento. La presencia de oftalmopatía grave requiere actuar con precaución y ciertos expertos recomiendan utilizar prednisona, 40 mg/día, en el momento del tratamiento con yodo radiactivo, reduciendo la dosis durante dos a tres meses para evitar la exacerbación de la oftalmopatía. El riesgo global de cáncer tras el tratamiento con yodo radiactivo en los adultos no aumenta, pero muchos médicos evitan el yodo radiactivo en los niños y los adolescentes debido al riesgo teórico de que se desarrolle una neoplasia maligna.

La *tiroidectomía subtotal* es una opción en los pacientes que recidivan tras el tratamiento antitiroideo y prefieren esta modalidad terapéutica al yodo radiactivo. Algunos expertos recomiendan la cirugía en los sujetos jóvenes, especialmente cuando el bocio es muy voluminoso. Antes de la cirugía es necesario realizar un control cuidadoso de la tirotoxicosis con antitiroideos, seguido de la administración de yoduro potásico (tres gotas de solución saturada de yoduro de potasio [*saturated solution of potassium iodide*, SSKI] por vía oral tres veces al día) con el fin de evitar una crisis tirotóxica y reducir la vascularización de la glándula. Las principales complicaciones de la cirugía, es decir, hemorragia, edema laríngeo, hipoparatiroidismo y lesión de los nervios laríngeos recurrentes, son poco frecuentes cuando el procedimiento está a cargo de cirujanos expertos. El índice de recidiva en la mejor serie es menor a 2%, pero el índice de hipotiroidismo es sólo ligeramente inferior que la que ocurre después del tratamiento con yodo radiactivo.

Para el tratamiento de la enfermedad de Graves en el *embarazo* debe utilizarse la pauta de ajuste con antitiroideos, dado que las dosis de bloqueo de estos fármacos provocan hipotiroidismo fetal. Se suele utilizar propiltiouracilo debido a que su transferencia placentaria es relativamente baja y a que bloquea la conversión de T_4 en T_3. Además, la administración de carbimazol y metimazol se ha acompañado en raras ocasiones de *aplasia cutánea* fetal y otros defectos del feto, como atresia de las coanas. Debe administrarse la dosis eficaz más baja de propiltio-uracilo y a menudo es posible suspender el tratamiento en el último trimestre, puesto que los anticuerpos frente al TSH-R tienden a declinar en el embarazo. No obstante, la transferencia transplacentaria de estos anticuerpos puede provocar, en casos poco frecuentes, *tirotoxicosis fetal* o *tirotoxicosis neonatal*. La detención del crecimiento intrauterino, la frecuencia cardíaca fetal superior a 160 latidos por minuto (lpm) y la presencia de niveles elevados de anticuerpos frente al TSH-R deben hacer pensar en esta complicación. Los antitiroideos administrados a la madre pueden utilizarse para tratar al feto y pueden ser necesarios durante uno a tres meses después del parto, hasta que los anticuerpos maternos desaparezcan de la circulación del niño. El puerperio es un momento de riesgo importante de recidiva de la enfermedad de Graves. La lactancia materna es segura con dosis bajas de agentes antitiroideos. La enfermedad de Graves en *niños* se controla más adecuadamente con antitiroideos, a menudo administrados como un ciclo prolongado mediante la pauta de ajuste. El yodo radiactivo también puede utilizarse en los niños, aunque la mayoría de los expertos aplaza este tratamiento hasta la adolescencia o más tarde.

La *crisis tirotóxica*, o *tormenta tiroidea*, es un acontecimiento poco frecuente que consiste en una exacerbación del hipertiroidismo que puede poner en peligro la vida del paciente; se acompaña de fiebre, delirio, convulsiones, coma, vómitos, diarrea e ictericia. La tasa de mortalidad por insuficiencia cardíaca, arritmia o hipertermia es de aproximadamente 30%, incluso con tratamiento. La crisis tirotóxica suele estar desencadenada por enfermedades agudas (p. ej., accidente cerebrovascular, infección, traumatismo, cetoacidosis diabética), cirugía (en especial tiroidea) y tratamiento con yodo radiactivo en un paciente con hipertiroidismo parcialmente tratado o no tratado. El tratamiento requiere una monitorización intensiva y cuidados de sostén, identificación y tratamiento de la causa desencadenante y medidas destinadas a reducir la síntesis de hormona tiroidea. Deben administrarse dosis altas de propiltiouracilo (600 mg de dosis de carga y 200 a 300 mg cada 6 h) por vía oral o mediante sonda nasogástrica o por vía rectal; la acción inhibidora de la conversión de T_4 en T_3 hace de este fármaco el medicamento de elección. Una hora después de la administración de la primera dosis de propiltiouracilo, se administra yoduro estable para bloquear la síntesis de hormonas tiroideas mediante el efecto de Wolff-Chaikoff (el retraso permite que el antitiroideo impida la incorporación del exceso de yodo a la nueva hormona). Puede administrarse por vía oral una solución saturada de yoduro potásico (5 gotas de SSKI cada 6 h) o ipodato o ácido iopanoico (0.5 mg cada 12 h) (otra opción es

el yoduro sódico, en dosis de 0.25 g por vía intravenosa cada 6 h, pero no en todas partes se encuentra disponible). También debe administrarse propranolol para reducir la taquicardia y otras manifestaciones adrenérgicas (40 a 60 mg por vía oral cada 4 h; o 2 mg por vía intravenosa cada 4 h). Aunque pueden utilizarse otros betabloqueadores, se ha documentado que las dosis elevadas de propranolol reducen la conversión de T_4 en T_3, y las dosis pueden ajustarse con facilidad. Es preciso tomar precauciones para evitar los efectos inotrópicos negativos, pero el control de la frecuencia cardíaca es importante, dado que algunos pacientes sufren una forma de insuficiencia cardíaca de alto gasto. Medidas adicionales consisten en la administración de glucocorticoides (p. ej., dexametasona, 2 mg cada 6 h), antibióticos si existe infección, enfriamiento y líquidos intravenosos.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16189259]

La *oftalmopatía* no requiere tratamiento activo cuando es leve o moderada, ya que suele mejorar de manera espontánea. Las medidas generales consisten en un control meticuloso de los niveles de hormonas tiroideas, asesoramiento para abandonar el hábito de fumar y una explicación acerca de la evolución natural de la oftalmopatía. Las molestias pueden aliviarse con lágrimas artificiales (p. ej., metilcelulosa a 1%) y el uso de gafas oscuras con protectores laterales. El edema periorbitario disminuye cuando el paciente duerme en posición medio sentada o con el uso de diuréticos. La exposición de la córnea durante el sueño puede evitarse cerrando los párpados con esparadrapo. Los grados leves de diplopía mejoran con prismas acoplados a las gafas. La oftalmopatía grave, con afección del nervio óptico o quemosis por lesiones corneales, constituye una urgencia que requiere tratamiento conjunto con un oftalmólogo. Pueden obtenerse efectos beneficiosos a corto plazo en aproximadamente dos tercios de los pacientes utilizando glucocorticoides en dosis altas (p. ej., prednisona, 40 a 80 mg/día), en ocasiones combinados con ciclosporina. Las dosis de glucocorticoides se reducen gradualmente de 5 mg cada una a dos semanas, pero esta reducción a menudo se acompaña de la reaparición de los síntomas congestivos. También se utiliza el tratamiento intermitente con metilprednisolona intravenosa (1 g de metilprednisolona en 250 ml de solución salina infundidos durante 2 h al día en el lapso de una semana) seguido de la administración oral. Una vez que se ha estabilizado la enfermedad ocular, puede estar indicada la cirugía para aliviar la diplopía y corregir el aspecto de los ojos. Puede lograrse la descompresión orbitaria eliminando hueso de cualquier pared de la órbita, lo que permite el desplazamiento de la grasa y los músculos extraoculares inflamados. El abordaje transantral es el que más se usa ya que no requiere incisión externa. La proptosis disminuye una media de 5 mm, pero puede quedar diplopía residual o ésta llega incluso a empeorar. También suele descomprimirse el tejido retroorbitario sin eliminar tejido óseo. La radioterapia externa se ha utilizado durante muchos años, pero no se dispone de datos objetivos claros de sus efectos beneficiosos.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15998777]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15985483]

La *dermopatía tiroidea* no suele requerir tratamiento, pero puede causar problemas estéticos o interferir en el ajuste de los zapatos. No está indicada la extirpación quirúrgica. El tratamiento consiste en pomada tópica de glucocorticoides de alta potencia bajo un apósito oclusivo. Puede ser útil la administración de octreótido.

Otras causas de tirotoxicosis

La tiroiditis destructiva (tiroiditis sub-aguda o silenciosa) se presenta normalmente con una fase tirotóxica corta debido a la liberación de hormonas tiroideas preformadas y al catabolismo de la Tg (véase "Tiroiditis subaguda", más adelante en este capítulo). No existe un hipertiroidismo verdadero, como lo demuestra la baja

captación de radionúclido. Los niveles de Tg y de IL-6 circulantes suelen estar aumentados. Otras causas de tirotoxicosis con captación baja o ausente de radionúclidos por la tiroides son la *tirotoxicosis facticia*, el exceso de yodo y, rara vez, el tejido tiroideo ectópico, especialmente los teratomas de ovario (*estrumas ováricos*), así como el carcinoma folicular metastásico funcionante. Los estudios con radionúclidos de todo el cuerpo ponen de manifiesto el tejido tiroideo ectópico, y la tirotoxicosis facticia puede distinguirse de la tiroiditis destructiva por las características clínicas y por los bajos niveles de Tg. El tratamiento con amiodarona se relaciona con tirotoxicosis hasta en 10% de los pacientes, especialmente en regiones de baja captación de yodo.

El *adenoma hipofisario secretor de TSH* es una causa infrecuente de tirotoxicosis. Puede identificarse por la presencia de un nivel de TSH inadecuadamente normal o aumentado en un paciente con hipertiroidismo, bocio difuso y elevación de los niveles de T_4 y T_3 (cap. 318). Los niveles elevados de la subunidad alfa de la TSH liberada por el adenoma secretor de TSH apoyan este diagnóstico que puede confirmarse demostrando el tumor hipofisario mediante CT o MRI. Puede ser necesaria una combinación de cirugía transesfenoidal, irradiación de la silla turca y octreótido para normalizar la TSH, dado que muchos de estos tumores son grandes y localmente invasores en el momento del diagnóstico. Para controlar la tirotoxicosis se utilizan yodo radiactivo o antitiroideos.

La tirotoxicosis causada por *bocio multinodular tóxico* y *nódulos solitarios hiperfuncionantes* se comentan más adelante.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tiroiditis

Una clasificación de utilidad clínica se basa en el inicio y la duración de la enfermedad (cuadro 320-8).

Cuadro 320-8. Causas de tiroiditis
Aguda
Infección bacteriana: especialmente *Staphylococcus, Streptococcus* y *Enterobacter*
Infección micótica: *Aspergillus, Candida, Coccidioides, Histoplasma* y *Pneumocystis*
Tiroiditis por radiación tras el tratamiento con ^{131}I
Amiodarona (también puede ser subaguda o crónica)
Subaguda
Tiroiditis vírica (o granulomatosa)
Tiroiditis silenciosa (incluida la tiroiditis del puerperio)
Infección micobacteriana
Crónica
Autoinmunidad: tiroiditis focal, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica
Tiroiditis de Riedel
Tiroiditis parasitaria: equinococosis, estrongiloidosis, cisticercosis
Traumática: tras la palpación

Tiroiditis aguda

La tiroiditis aguda es un proceso poco frecuente debido a la infección supurativa de la glándula tiroides. En niños y adultos jóvenes, la segunda causa más frecuente de este trastorno es la presencia de un seno piriforme, un vestigio de la cuarta bolsa branquial que conecta la bucofaringe con la tiroides. Estos senos aparecen predominantemente en el lado izquierdo. En el anciano son factores de riesgo el bocio prolongado y la degeneración en una neoplasia maligna de la tiroides. Los pacientes acuden a consulta con dolor tiroideo, a menudo referido a la garganta o los oídos, y un bocio pequeño e hipersensible que puede ser asimétrico. Con frecuencia hay fiebre, disfagia y eritema sobre la glándula tiroides, al igual que síntomas generalizados de la enfermedad febril y

linfadenopatía.

El diagnóstico diferencial del *dolor tiroideo* debe realizarse con la tiroiditis subaguda o, rara vez, crónica; la hemorragia en el interior de un quiste; las neoplasias malignas, incluidos los linfomas y, rara vez, la tiroiditis inducida por amiodarona o la amiloidosis. No obstante, la presentación brusca y las características clínicas de la tiroiditis aguda rara vez causan confusión con otros procesos. La velocidad de sedimentación eritrocítica (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) y el recuento leucocítico suelen estar aumentados, pero la función tiroidea es normal. La biopsia por FNA muestra infiltración por leucocitos polimorfonucleares; el cultivo de la muestra permite identificar el microorganismo. Es preciso ser cautos en el caso de los pacientes inmunodeprimidos, dado que en este contexto puede producirse una tiroiditis fúngica o por *Pneumocystis*. El tratamiento antibiótico se basa inicialmente en la tinción de Gram y subsiguientemente en los cultivos de la biopsia por FNA. Puede ser necesario recurrir a la cirugía para drenar un absceso, localizado mediante CT o ecografía. La tiroiditis aguda puede complicarse con obstrucción traqueal, septicemia, absceso retrofaríngeo, mediastinitis y trombosis venosa yugular, aunque son infrecuentes si la antibioticoterapia se administra sin dilación.

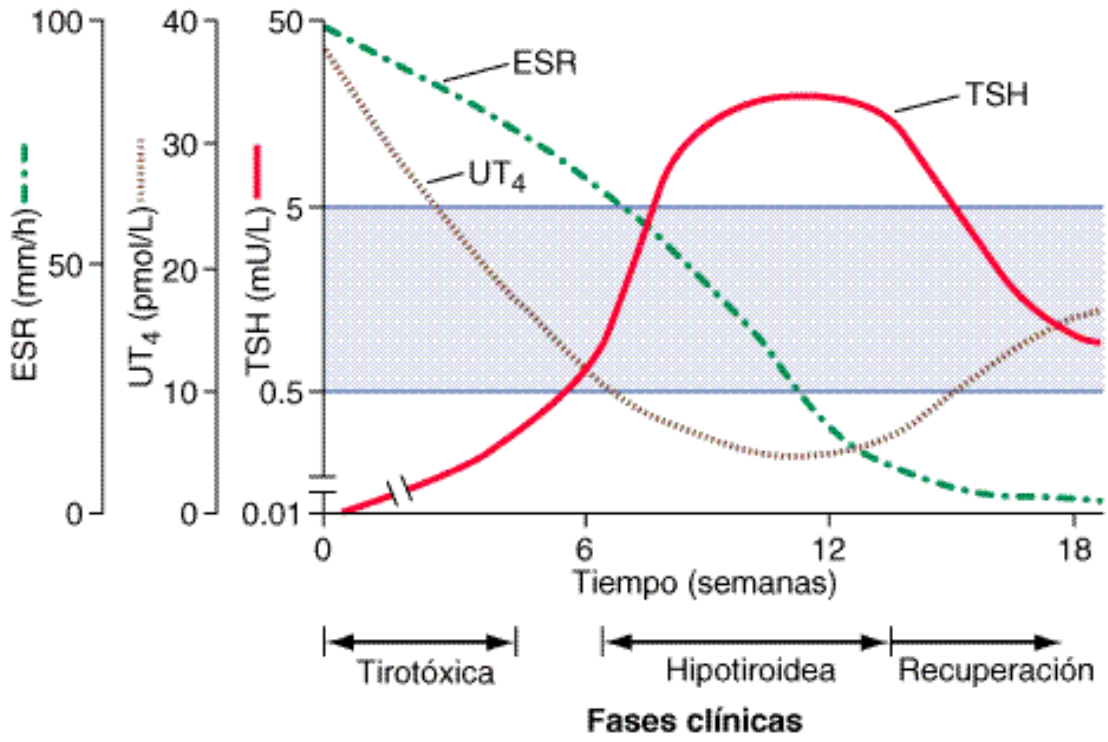
Tiroiditis subaguda

También denominada *tiroiditis de De Quervain*, *tiroiditis granulomatosa* o *tiroiditis vírica*. Se ha relacionado a numerosos virus con este proceso, entre ellos el virus de la parotiditis, el virus coxsackie, el virus de la gripe, los adenovirus y los echovirus, pero los intentos por identificar el virus en los pacientes a menudo no tienen éxito y hacerlo no modifica el tratamiento. El diagnóstico de tiroiditis subaguda se pasa a menudo por alto debido a que los síntomas pueden confundirse con faringitis. La incidencia máxima ocurre entre 30 y 50 años de edad, y las mujeres se ven afectadas por este trastorno con una frecuencia tres veces superior a los hombres.

Fisiopatología

La glándula tiroides presenta un infiltrado inflamatorio característico con alteración de los folículos tiroideos y células gigantes multinucleadas en el interior de algunos folículos. Los cambios foliculares avanzan a la formación de granulomas acompañados de fibrosis. Finalmente, la tiroides recupera la normalidad, habitualmente varios meses después del inicio del proceso. Durante la fase inicial de destrucción folicular se produce la liberación de Tg y de hormonas tiroideas, lo que produce un aumento de la T_4 y la T_3 libres circulantes y supresión de la TSH (fig. 320-8). Durante esta fase destructiva, la captación de yodo radiactivo es baja o indetectable. Transcurridas varias semanas se acaba la reserva de hormonas de la glándula tiroides y aparece normalmente una fase de hipotiroidismo, con T_4 libre (y en ocasiones también T_3) baja y un aumento moderado de los niveles de TSH. La captación de yodo radiactivo recupera la normalidad o incluso aumenta a consecuencia de la elevación de la TSH. Finalmente, la hormona tiroidea y los niveles de TSH se normalizan a medida que la enfermedad cede.

FIGURA 320-8.



Evolución clínica de la tiroiditis subaguda. La liberación de hormonas tiroideas se relaciona inicialmente con una fase tirotóxica con supresión de la TSH. A continuación aparece una fase hipotiroidea, con T_4 baja y niveles de TSH que inicialmente son bajos pero que gradualmente aumentan. Durante la fase de recuperación, los niveles aumentados de TSH combinados con la resolución de las lesiones de los folículos tiroideos normalizan la función tiroidea, a menudo varios meses después del comienzo de la enfermedad. ESR, velocidad de eritrosedimentación; UT_4, T_4 libre (*unbound* T_4).

Manifestaciones clínicas

El paciente suele presentar una tiroides dolorosa y aumentada de tamaño y, en ocasiones, fiebre. Puede haber características de tirotoxicosis o de hipotiroidismo, dependiendo de la fase de la enfermedad. Varias semanas antes de que aparezcan los síntomas tiroideos puede haber malestar y síntomas de las vías respiratorias inferiores. En otros pacientes el comienzo es agudo, grave y sin antecedentes evidentes. Es típico que el paciente se queje de dolor de garganta y la exploración revela un pequeño bocio hipersensible. El dolor suele referirse hacia el maxilar inferior o el oído. La evolución habitual de este trastorno es la resolución, pero puede desarrollarse un hipotiroidismo permanente, especialmente en los pacientes que tienen autoinmunidad tiroidea. En un pequeño porcentaje de sujetos el curso se prolonga durante varios meses, con una o más recidivas.

Evaluación de laboratorio

Como se muestra en la figura 320-8, las pruebas de función tiroidea evolucionan característicamente por tres fases bien diferenciadas durante seis meses: 1) fase tirotóxica, 2) fase hipotiroidea y 3) fase de recuperación. En la fase tirotóxica los niveles de T_3 y T_4 están aumentados, lo que refleja su liberación por las células tiroideas lesionadas, y la TSH está suprimida. El índice T_4/T_3 es mayor que en la enfermedad de Graves o en la autonomía tiroidea, en

la que la T_3 a menudo está desproporcionadamente aumentada. El diagnóstico se confirma con la elevación de la ESR y la baja captación de yodo radiactivo. Los niveles de IL-6 sérica aumentan durante la fase tirotóxica. El recuento de leucocitos puede estar aumentado y los anticuerpos antitiroideos son negativos. Si se duda del diagnóstico, la biopsia por FNA puede ser de utilidad, especialmente para diferenciar la afección unilateral de la hemorragia en el interior de un quiste o de una neoplasia.

Tratamiento

Las dosis relativamente elevadas de ácido acetilsalicílico (p. ej., 600 mg cada 4 a 6 h) o de antiinflamatorios no esteroideos son suficientes para controlar los síntomas en la mayoría de los casos. Si este tratamiento es insuficiente, o si el paciente tiene síntomas locales o generalizados marcados, deben administrarse glucocorticoides. Por lo general, la dosis inicial es de 40 a 60 mg de prednisona, dependiendo de la gravedad. La dosis se reduce gradualmente durante seis a ocho semanas, en respuesta a la mejoría de los síntomas y la ESR. Si se produce una recidiva durante la retirada de los glucocorticoides, el tratamiento debe comenzarse de nuevo y suspenderse de forma más gradual. En estos pacientes resulta útil esperar hasta que la captación de yodo radiactivo se normalice antes de empezar a retirar el tratamiento. Los niveles de TSH y de T_4 libre se vigilan cada dos a cuatro semanas. Los síntomas de tirotoxicosis mejoran espontáneamente, pero pueden reducirse administrando betabloqueadores; los antitiroideos no tienen aplicación en la fase tirotóxica. La sustitución con levotiroxina puede ser necesaria si la fase hipotiroidea se prolonga, pero las dosis deben ser lo suficientemente bajas (50 a 100 µg/día) como para permitir la recuperación mediada por la hormona estimulante del tiroides.

Tiroiditis silenciosa

La *tiroiditis indolora*, o *tiroiditis "silenciosa"*, aparece en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente. Tiene un curso clínico similar al de la tiroiditis subaguda, excepto en el hecho de que no existe hipersensibilidad de la tiroides. Este trastorno ocurre hasta en 5% de las mujeres tres a seis meses después de un embarazo y recibe entonces el nombre de *tiroiditis puerperal.* Normalmente, los pacientes tienen una breve fase de tirotoxicosis, que dura entre dos y cuatro semanas, seguida de una fase de hipotiroidismo de cuatro a 12 semanas de duración, tras las cuales se produce la resolución del proceso; no obstante, a menudo sólo es evidente una fase. El trastorno se acompaña de anticuerpos anti-TPO antes del parto y es tres veces más frecuente en mujeres con diabetes mellitus del tipo 1. Al igual que en la tiroiditis sub- aguda, la captación de yodo radiactivo inicialmente está suprimida. Además del bocio indoloro, la tiroiditis silenciosa puede diferenciarse de la tiroiditis subaguda por la ESR normal y la presencia de anticuerpos contra la TPO. En la tiroiditis silenciosa no está indicado el tratamiento con glucocorticoides. Los síntomas tirotóxicos graves pueden controlarse con un ciclo breve de propranolol, 20 a 40 mg tres o cuatro veces al día. La sustitución con tiroxina puede ser necesaria en la fase hipotiroidea, pero debe retirarse a los seis a nueve meses, ya que la recuperación es la regla. A partir de entonces se

recomienda realizar un seguimiento anual, porque en parte de estos sujetos se desarrolla un hipotiroidismo permanente.

Tiroiditis inducida por fármacos

En los pacientes que reciben IFN-α, IL-2 o amiodarona puede desarrollarse una tiroiditis indolora. El IFN-α, que se utiliza para el tratamiento de la hepatitis crónica B o C, causa disfunción tiroidea hasta en 5% de los pacientes tratados. Se ha relacionado con tiroiditis indolora, hipotiroidismo y enfermedad de Graves. La IL-2, que se utiliza para tratar diversas neoplasias malignas, también se ha vinculado con tiroiditis e hipotiroidismo, aunque se han estudiado menos pacientes. Las características de la amiodarona en este contexto se recogen en la sección "Efectos de la amiodarona sobre la función tiroidea", más adelante en este capítulo.

Tiroiditis crónica

Hay tiroiditis focal en 20 a 40% de los casos eutiroideos de necropsia y se acompaña de pruebas serológicas de autoinmunidad, en particular cuando hay anticuerpos contra la TPO. Estos anticuerpos son cuatro a 10 veces más frecuentes en mujeres por lo demás sanas que en varones. La causa más manifiesta desde el punto de vista clínico de tiroiditis crónica es la *tiroiditis de Hashimoto*, trastorno autoinmunitario que se manifiesta a menudo como bocio de consistencia firme o dura de tamaño variable (véase con anterioridad en este capítulo). La *tiroiditis de Riedel* es un trastorno raro que ocurre de manera característica en mujeres de edad madura. Se manifiesta como un bocio indoloro insidioso con síntomas locales por compresión de esófago, tráquea, venas del cuello o nervios laríngeos recurrentes. La estructura normal de la glándula está trastornada por fibrosis densa que se puede extender hacia el exterior de la cápsula tiroidea. A pesar de los cambios histológicos extensos, es rara la disfunción tiroidea. El bocio es duro, no hipersensible y a menudo asimétrico y fijo, lo que despierta sospecha de malignidad. El diagnóstico requiere biopsia abierta, puesto que la efectuada por aspiración con aguja fina suele ser insuficiente. El tratamiento tiene como finalidad el alivio quirúrgico de los síntomas de compresión. Puede ser beneficioso también el tamoxifén en estos casos. Existe una relación entre la tiroiditis de Riedel y la fibrosis idiopática en otros sitios (retroperitoneo, mediastino, árbol biliar, pulmón y órbita).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome del eutiroideo enfermo

Cualquier enfermedad aguda grave puede causar anomalías de los niveles de TSH o de las hormonas tiroideas circulantes en ausencia de una enfermedad tiroidea subyacente, por lo que estas determinaciones pueden inducir a error. La principal causa de estos cambios hormonales es la liberación de citocinas. A menos que existan fundadas sospechas acerca de la existencia de un trastorno tiroideo, la realización sistemática de pruebas de función tiroidea debe evitarse en los pacientes con una enfermedad aguda.

El patrón hormonal más frecuente en el síndrome del eutiroideo enfermo (*sick euthyroid syndrome*, SES) es la reducción de los niveles de T_3 total y libre (síndrome de T_3 baja) con niveles normales de T_4 y TSH. La magnitud del descenso de la T_3 se relaciona con la gravedad de la enfermedad. La conversión de T_4 en T_3 por desyodación periférica está deteriorada y se produce un aumento de la T_3 inversa (*reverse* T_3, rT_3). A pesar de este efecto, la causa de este incremento es la reducción de la depuración, y no la mayor producción de rT_3. Además, la T_4 se metaboliza a sulfato de T_3, la forma inactiva. Por lo general se acepta que este estado de baja T_3 es un mecanismo de adaptación, ya que puede inducirse en sujetos normales mediante el ayuno. Desde un punto de vista teleológico, el descenso de T_3 podría ser una forma de limitar el catabolismo en casos de inanición o de enfermedad.

Los pacientes muy enfermos pueden presentar un descenso impresionante de los niveles totales de T_4 y T_3 (síndrome de T_4 baja). Este estado tiene mal pronóstico. Un factor esencial en el descenso de los niveles de T_4 es la alteración de la unión a la TBG. Los análisis de T_4 suelen demostrar un nivel de T_4 libre normal en estos pacientes, dependiendo del método de análisis utilizado. La fluctuación de los niveles de TSH también supone un reto a la hora de interpretar la función tiroidea en los pacientes enfermos. Los niveles de TSH pueden oscilar entre <0.1 y >20 mU/L; estas alteraciones se invierten tras la recuperación, lo que confirma la ausencia de una enfermedad tiroidea subyacente. La elevación del cortisol o la administración de corticosteroides pueden explicar parcialmente esta reducción de los niveles de TSH. Sin embargo, siguen sin conocerse con exactitud los mecanismos exactos responsables de la reducción de los valores de TSH observada en 10% de los pacientes enfermos y del aumento de los mismos observado en 5 por ciento.

Cualquier enfermedad grave puede inducir cambios en los niveles de hormonas tiroideas, pero

ciertos trastornos presentan un patrón de anomalías específico. Las enfermedades hepáticas agudas se acompañan de una elevación inicial de las concentraciones de T_4 y T_3 libres (pero no totales) debida a la liberación de TBG; estos niveles se reducen por debajo de los valores normales al avanzar la insuficiencia hepática. En 5 a 30% de los pacientes psiquiátricos con enfermedad aguda se observa una elevación transitoria en las concentraciones de T_4 total y libre, habitualmente con un nivel de T_3 normal. En estos enfermos los valores de TSH pueden ser transitoriamente bajos, normales o estar elevados. En las fases iniciales de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los niveles de T_3 y T_4 se elevan, aunque exista pérdida de peso. Los niveles de T_3 descienden al desarrollarse el SIDA, pero los niveles de TSH suelen permanecer normales. Las enfermedades renales a menudo se acompañan de bajas concentraciones de T_3, pero con niveles normales de rT_3 debido a un factor desconocido que aumenta la captación de rT_3 por el hígado.

El diagnóstico de SES es complicado. La información aportada por la anamnesis puede ser limitada y a menudo los pacientes presentan múltiples desajustes metabólicos. Ayuda tomar en cuenta los antecedentes de enfermedad tiroidea y las pruebas de función tiroidea, la evaluación de la gravedad y el curso temporal de la enfermedad aguda del paciente, la documentación de los fármacos que podrían afectar la función tiroidea o los niveles de hormonas tiroideas y las determinaciones de rT_3 junto con las hormonas tiroideas libres y la TSH. El diagnóstico del SES a menudo es de presunción, en función del contexto clínico y el patrón de valores de laboratorio; sólo la resolución de los resultados de las pruebas con la recuperación clínica puede establecer claramente el diagnóstico. El tratamiento del SES con hormonas tiroideas (T_4, T_3, o ambas) es objeto de controversia, pero la mayoría de los expertos recomienda vigilar las pruebas de función tiroidea del paciente durante la recuperación, sin administrar hormona tiroidea, a menos que los datos clínicos o de la anamnesis sugieran la existencia de hipotiroidismo. No es probable que la realización de ensayos clínicos controlados de tamaño suficiente resuelva esta controversia terapéutica en un futuro cercano, porque las presentaciones clínicas y la evolución son sumamente variables.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Efectos de la amiodarona sobre la función tiroidea

La amiodarona es un antiarrítmico de tipo III de uso habitual (cap. 214). Tiene relación estructural con la hormona tiroidea y contiene 39% de yodo por peso. Así, las dosis habituales de amiodarona (200 mg/día) implican una ingestión de yodo muy elevada que aumenta 40 veces los niveles plasmáticos y urinarios de yodo. Además, debido a que la amiodarona se almacena en el tejido adiposo, los niveles elevados persisten durante más de seis meses tras la interrupción del tratamiento con este fármaco. La amiodarona inhibe la actividad de la desyodinasa y sus metabolitos actúan como antagonistas débiles de la acción de las hormonas tiroideas. La amiodarona tiene los siguientes efectos sobre la función tiroidea: 1) cambios agudos transitorios de la función tiroidea; 2) hipotiroidismo en pacientes predispuestos a los efectos inhibidores de una carga elevada de yodo, y 3) tirotoxicosis que puede estar causada al menos por tres mecanismos: un efecto Jod-Basedow por la carga de yodo en el contexto de un bocio multinodular, un trastorno similar a la tiroiditis y, posiblemente, la inducción de enfermedad de Graves autoinmunitaria.

El inicio del tratamiento con amiodarona se asocia a una reducción transitoria de los niveles de T_4, lo que refleja el efecto inhibidor del yodo sobre la liberación de T_4. Poco después, la mayoría de los sujetos escapa de la supresión tiroidea dependiente del yodo (efecto de Wolff-Chaikoff), y predominan los efectos inhibidores sobre la actividad de la desyodinasa y la acción del receptor de hormona tiroidea. Estos acontecimientos conducen al siguiente patrón de pruebas de función tiroidea: aumento de T_4, reducción de T_3, incremento de rT_3 y aumento transitorio de TSH (hasta 20 mU/L). Los niveles de TSH se normalizan o están un poco suprimidos tras aproximadamente uno a tres meses.

La incidencia de hipotiroidismo por amiodarona varía según las regiones geográficas, aparentemente en relación con la ingestión de yodo. El hipotiroidismo se produce hasta en 13% de los pacientes tratados con amiodarona en países con yodo suficiente, como Estados Unidos, pero es menos frecuente (incidencia menor de 6%) en áreas de baja ingestión de yodo, como Italia o España. La patogenia parece estar relacionada con una incapacidad de la tiroides para escapar de la carga elevada de yodo. En consecuencia, el hipotiroidismo relacionado con la amiodarona es más frecuente en mujeres y varones con anticuerpos frente a la TPO. No suele ser necesario interrumpir el tratamiento con amiodarona por este efecto secundario, ya que puede utilizarse levotiroxina para normalizar la función tiroidea. Deben controlarse los niveles de TSH, ya que los valores de T_4 a

menudo están aumentados por las razones anteriormente explicadas.

El tratamiento de la tirotoxicosis inducida por amiodarona (*amiodarone-induced thyrotoxicosis*, AIT) se ve complicado por el hecho de que existen diversas causas de tirotoxicosis y porque el aumento de los niveles de hormonas tiroideas exacerba las arritmias subyacentes y la coronariopatía. El tratamiento con amiodarona causa tirotoxicosis en 10% de los pacientes que viven en regiones de baja ingestión de yodo y en 2% de los pacientes que viven en áreas de alta ingestión de yodo. Son dos las formas principales de AIT, aunque algunas personas que sufren el trastorno tienen características de ambas. La AIT tipo 1 se relaciona con una anomalía subyacente de la tiroides (enfermedad de Graves preclínica o bocio nodular). La síntesis de hormona tiroidea se vuelve excesiva como consecuencia del aumento de la exposición al yodo (fenómeno Jod-Basedow). La AIT tipo 2 se produce en sujetos sin anomalías tiroideas intrínsecas y es el resultado de la activación lisosómica inducida por el fármaco que conduce a una tiroiditis destructiva con acumulación de histiocitos en la tiroides. Las formas leves de AIT tipo 2 se resuelven espontáneamente y en ocasiones producen hipotiroidismo. El estudio de la tiroides con Doppler de flujo en color muestra un aumento de la vascularización en el tipo 1, pero una reducción de la misma en el tipo 2. Las gammagrafías de tiroides son difíciles de interpretar en este contexto, debido a que los elevados niveles de yodo endógeno reducen la captación de marcador. No obstante, la presencia de una captación normal o aumentada favorece el diagnóstico de AIT tipo 1.

En la tirotoxicosis inducida por amiodarona debe interrumpirse (si es posible) el tratamiento con este fármaco, aunque esta medida a menudo no resulta práctica debido a la cardiopatía subyacente. La interrupción de la amiodarona no tendrá un efecto agudo a causa de su almacenamiento y su prolongada vida media. Pueden utilizarse dosis elevadas de antitiroideos en la AIT de tipo 1, pero a menudo son in-eficaces. En la AIT tipo 2, los agentes de contraste orales como ipodato de sodio (500 mg/día) o tiropanoato de sodio (500 mg una o dos veces al día) reducen con rapidez las concentraciones de T_4 y T_3, disminuyen la conversión de la primera en la segunda y pueden bloquear la captación hística de hormonas tiroideas. Se ha utilizado el perclorato de potasio, en dosis de 200 mg cada 6 h, para reducir el contenido de yoduro tiroideo. El tratamiento con perclorato se ha vinculado con agranulocitosis, aunque el riesgo parece ser relativamente bajo en el tratamiento a corto plazo. Los glucocorticoides, administrados de la misma forma que en la tiroiditis subaguda, son beneficiosos en la AIT tipo 2. El litio bloquea la liberación de hormona tiroidea y puede proporcionar un beneficio discreto. La tiroidectomía casi total reduce rápidamente los niveles hormonales y puede ser la solución más eficaz a largo plazo, si es posible someter sin riesgos al paciente a esta intervención.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Función tiroidea en el embarazo

Cuatro factores alteran la función tiroidea en el embarazo: 1) la elevación transitoria de la hCG durante el primer trimestre, que estimula el TSH-R; 2) la elevación de la TBG inducida por los estrógenos durante el primer trimestre, que se mantiene durante la gestación; 3) alteraciones en el sistema inmunitario que producen iniciación, exacerbación o mejoría de una enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente (véase con anterioridad en este capítulo), por último, 4) el aumento de la eliminación urinaria de yoduro, que puede provocar un déficit de producción de hormonas tiroideas en regiones con escasez de yodo. Las mujeres con una ingestión de yodo precaria (<50 μg/día) son las que corren mayor riesgo de presentar bocio durante el embarazo, y debe considerarse la administración de suplementos de yodo para prevenir el hipotiroidismo materno y fetal y el desarrollo de bocio neonatal.

La elevación de los niveles circulantes de hCG durante el primer trimestre se acompaña de un descenso de la TSH que persiste hasta la mitad de la gestación. Este hecho parece reflejar la débil unión de la hCG (que está presente en concentraciones muy elevadas) al TSH-R. En algunos casos poco frecuentes se han descrito secuencias variantes de TSH-R que potencian la unión de la hCG y la activación del TSH-R. En ocasiones estos cambios de la función tiroidea inducidos por la hCG provocan un hipertiroidismo de la gestación transitorio o hiperemesis gravídica (o ambos). La *hiperemesis gravídica* se caracteriza por náuseas y vómitos intensos y riesgo de disminución de volumen circulante. Rara vez son necesarios los antitiroideos y la reposición de líquidos por vía parenteral suele ser suficiente mientras se resuelve el trastorno.

El hipotiroidismo materno afecta a 2 a 3% de las mujeres en edad fértil y se asocia a un aumento del riesgo de retraso del desarrollo en la descendencia. Durante la gestación, las necesidades de hormonas tiroideas aumentan en 25 a 50 μg/día.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Bocio y enfermedad tiroidea nodular

El *bocio* es un aumento de tamaño de la glándula tiroides, que puede deberse a defectos de biosíntesis, déficit de yodo, enfermedad autoinmunitaria y enfermedades nodulares. Estos trastornos provocan bocio por mecanismos diferentes. Los defectos de la biosíntesis y el déficit de yodo se acompañan de reducción de la eficacia de la síntesis de hormonas tiroideas, lo que provoca aumento de la TSH, que estimula el incremento de tamaño de la tiroides como mecanismo compensador para superar el bloqueo de la síntesis hormonal. La enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto también se relacionan con bocio. En la enfermedad de Graves, el bocio se debe principalmente a los efectos de las TSI mediados por el TSH-R. La forma bociosa de la enfermedad de Hashimoto se produce por defectos adquiridos de la síntesis hormonal, lo que conduce a una elevación de los niveles de TSH y sus consiguientes efectos sobre el crecimiento. La infiltración linfocítica y los factores de crecimiento inducidos por el sistema inmunitario también contribuyen al aumento de tamaño de la tiroides en la tiroiditis de Hashimoto. La enfermedad nodular se caracteriza por el crecimiento desordenado de los folículos tiroideos, a menudo combinado con el desarrollo gradual de fibrosis. El tratamiento del bocio es diferente en los distintos pacientes dependiendo de su etiología, y la detección de un aumento de tamaño durante la exploración física requiere la realización de estudios para identificar la causa.

La enfermedad tiroidea nodular es frecuente y se encuentra durante la explotación física en 3 a 7% de los adultos. Con técnicas más sensibles, como la ecografía, se comprueba que está presente en más de 25% de los adultos. Los nódulos tiroideos pueden ser solitarios o múltiples, y funcionales o no funcionales.

Bocio difuso no tóxico (simple)

Etiología y patogenia

Cuando se produce un aumento de tamaño difuso de la glándula tiroides en ausencia de nódulos e hipertiroidismo, se denomina *bocio difuso no tóxico*. En ocasiones se le denomina *bocio simple*, debido a la ausencia de nódulos, o *bocio coloide*, por la presencia de folículos uniformes llenos de coloide. El bocio difuso en todo el mundo se debe con mayor frecuencia al déficit de yodo y recibe el nombre de *bocio endémico* cuando afecta a más de 5% de la población. En las regiones no endémicas aparece el denominado *bocio esporádico*, cuya causa suele ser desconocida. El aumento de tamaño de la tiroides en los adolescentes en ocasiones se designa como *bocio juvenil*. En

general, el bocio es más frecuente en las mujeres que en los varones, probablemente por la mayor prevalencia de enfermedad autoinmunitaria subyacente y el aumento de las necesidades de yodo asociado a la gestación.

En las *regiones con déficit de yodo*, el aumento de tamaño de la tiroides refleja un esfuerzo compensador para atrapar yoduro y producir hormona suficiente en condiciones en las que la síntesis hormonal es relativamente ineficaz. De forma algo sorprendente, los niveles de TSH suelen ser normales o sólo están ligeramente aumentados, lo que sugiere que existe un aumento de la sensibilidad a la TSH o una activación de otras vías que conducen al aumento de tamaño de la tiroides. El yoduro parece ejercer acciones directas sobre los vasos tiroideos y puede afectar de forma indirecta al aumento de tamaño por medio de sustancias vasoactivas como las endotelinas y el óxido nítrico. El bocio endémico también está causado por *bociógenos* ambientales como la mandioca, que contiene un tiocianato, verduras de la familia Cruciferae (p. ej., coles de Bruselas, repollo y coliflor) y leche de regiones en las que hay bociógenos en el pasto. Aunque son relativamente infrecuentes, los defectos de la síntesis hormonal también provocan bocio difuso no tóxico. Se han descrito anomalías de todos los pasos de la síntesis hormonal, incluidos el transporte de yodo (NIS), la síntesis de Tg, la organificación y el acoplamiento (TPO) y la regeneración de yoduro (deshalogenasa).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Si la función tiroidea está conservada, la mayor parte de los bocios son asintomáticos. La hemorragia espontánea en un quiste o un nódulo puede causar dolor localizado e inflamación de inicio súbito. La exploración de un bocio difuso revela una glándula con un aumento de tamaño simétrico, no hipersensible, generalmente blanda, sin nódulos palpables. El bocio se define, de forma algo arbitraria, como un lóbulo lateral con un volumen superior al pulgar del sujeto que está siendo explorado. Si el agrandamiento de la tiroides es notable, puede causar compresión traqueal o esofágica, aunque esto es infrecuente si no existe enfermedad nodular y fibrosis. El *bocio retroesternal* puede obstruir el estrecho torácico superior. El *signo de Pemberton* consiste en síntomas de desfallecimiento con signos de congestión facial y obstrucción venosa yugular cuando se elevan los brazos por encima de la cabeza, maniobra que desplaza la tiroides al estrecho torácico superior. Para evaluar el bocio retroesternal en los pacientes con signos o síntomas obstructivos deben utilizarse medidas del flujo respiratorio y CT o resonancia magnética.

Deben realizarse pruebas de función tiroidea en todos los pacientes con bocio para excluir tirotoxicosis o hipotiroidismo. No es infrecuente, en especial en el déficit de yodo, encontrar una T_4 total baja, con T_3 y TSH normales, lo que refleja el aumento de la conversión de T_4 en T_3. La presencia de una TSH baja, especialmente en el anciano, sugiere la posibilidad de autonomía tiroidea o de enfermedad de Graves no diagnosticada. Los anticuerpos frente a la TPO pueden ser útiles para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar una enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Los niveles urinarios bajos de yodo (<10 μg/100 ml) son un argumento a favor del

déficit de yodo. La gammagrafía tiroidea no suele ser necesaria, pero pone de manifiesto el aumento de la captación en el déficit de yodo y la mayoría de los casos de dishormonogénesis. La ecografía no suele estar indicada en la evaluación del bocio difuso, a menos que en la exploración física se detecte un nódulo palpable.

Tratamiento

El yodo o la sustitución con hormonas tiroideas induce una regresión variable del bocio en el déficit de yodo, dependiendo de cuánto tiempo haya estado presente y del grado de fibrosis desarrollado. Debido a la posibilidad de que exista una autonomía tiroidea subyacente, deben tomarse precauciones al instaurar el tratamiento supresor con tiroxina, especialmente si la TSH basal se encuentra en el intervalo normal bajo. En los pacientes más jóvenes, se inicia con una dosis de 100 μg/día que se ajusta para suprimir la TSH hasta valores normales bajos, pero detectables. El tratamiento de los pacientes ancianos debe iniciarse con una dosis de 50 μg/día. La eficacia del tratamiento de supresión es mayor en los pacientes más jóvenes y en los que tienen bocios blandos. Se observa una regresión importante en tres a seis meses de tratamiento; después de este tiempo no es probable que ocurra regresión. Menos de un tercio de los pacientes ancianos y de los que tienen algún grado de enfermedad nodular o fibrosis experimenta reducción significativa del bocio. La cirugía rara vez está indicada en el bocio difuso. Son excepciones a esta regla la existencia documentada de compresión traqueal o de obstrucción del estrecho torácico superior, las cuales es probable que se relacionen con bocios multinodulares tóxicos (véase más adelante en este capítulo). La tiroidectomía subtotal o casi subtotal en estos casos, o por motivos estéticos, debe ser realizada por un cirujano experimentado para reducir las tasas de complicación, que se producen hasta en 10% de los casos. Tras la cirugía debe realizarse un tratamiento supresor suave con levotiroxina para prevenir la reaparición del bocio. El yodo radiactivo reduce el bocio aproximadamente en 50% en la mayoría de los pacientes. Rara vez se asocia a inflamación aguda transitoria de la tiroides, que no suele tener consecuencias a menos que haya un estrechamiento traqueal importante. Si no se administra levotiroxina, se debe dar seguimiento a los pacientes tras el tratamiento con yodo radiactivo para descartar el desarrollo de hipotiroidismo.

Bocio multinodular no tóxico

Etiología y patogénesis

Según la población estudiada, el bocio multinodular (*multinodular goiter*, MNG) se produce hasta en 12% de los adultos. El MNG es más frecuente en las mujeres que en los varones y su prevalencia aumenta con la edad. Es más común en las regiones con déficit de yodo, pero también ocurre en regiones con yodo suficiente, lo que refleja la multiplicidad de influencias genéticas, autoinmunitarias y ambientales que intervienen en su patogenia.

Suele haber gran variación en el tamaño de los nódulos. La histología revela un espectro de formas distintas, desde regiones hipercelulares hasta áreas quísticas llenas de coloide. La fibrosis a menudo es extensa, y pueden observarse áreas de hemorragia o de infiltración linfocítica. Las técnicas

moleculares indican que la mayor parte de los nódulos del MNG son de origen policlonal, lo que sugiere una respuesta hiperplásica a factores de crecimiento y citocinas producidas localmente. La TSH, que por lo general no está elevada, puede desempeñar un papel permisivo o contribuir al proceso. También aparecen lesiones monoclonales en el MNG, que reflejan la existencia de mutaciones génicas que confieren una ventaja de crecimiento selectiva a la célula progenitora.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con MNG no tóxico se encuentran asintomáticos y, por definición, son eutiroideos. El MNG se desarrolla habitualmente durante muchos años, y se detecta en la exploración física sistemática o cuando el paciente advierte un aumento de tamaño en la región del cuello. Si el bocio tiene el tamaño suficiente, puede finalmente provocar síntomas compresivos como dificultad para tragar, dificultad respiratoria (compresión traqueal) o plétora (congestión venosa), pero estos síntomas no son frecuentes. Los MNG sintomáticos suelen ser extraordinariamente grandes o contienen áreas fibróticas que causan compresión. El dolor repentino en un MNG a menudo se debe a hemorragia en el interior de un nódulo, pero debe plantearse la posibilidad de que se trate de una neoplasia maligna. La ronquera, que refleja la afección del nervio laríngeo recurrente, también sugiere la existencia de un proceso maligno.

Diagnóstico

En la exploración se observa que la estructura tiroidea está alterada y que existen múltiples nódulos de diversos tamaños. Debido a que muchos nódulos se encuentran inmersos en la profundidad del tejido tiroideo o se localizan en la zona posterior o retroesternal, no es posible palparlos todos. Debe medirse la TSH para excluir hipertiroidismo o hipotiroidismo subclínico, pero la función tiroidea suele ser normal. La desviación de la tráquea es frecuente, pero la compresión habitualmente debe superar 70% del diámetro traqueal para que se produzca una afección importante de la vía respiratoria. Se utilizan las pruebas de función pulmonar para valorar los efectos funcionales de la compresión y para detectar traqueomalacia, que de forma característica causa estridor inspiratorio. Puede recurrirse a la CT o a la MRI para evaluar la anatomía del bocio y el alcance de la extensión retroesternal, que a menudo es mucho mayor de lo que cabe deducir por la exploración física. El tránsito baritado revela la magnitud de la compresión esofágica. El MNG no parece predisponer al carcinoma de tiroides ni a un carcinoma más agresivo. Por este motivo, y porque no es posible tomar biopsia de todas las lesiones nodulares, las biopsias tiroideas sólo deben realizarse si se sospecha la existencia de un proceso maligno debido a un nódulo dominante o que aumenta de tamaño.

Tratamiento

La mayor parte de los MNG se tratan de forma conservadora. La supresión con T_4 rara vez es eficaz en la reducción del bocio, e introduce el riesgo de tirotoxicosis, si existe una autonomía subyacente o si ésta se desarrolla durante el tratamiento. Si se utiliza levotiroxina, ésta debe iniciarse en dosis bajas (50 μg) y aumentarse gradualmente mientras se vigila el nivel de TSH para evitar una

supresión excesiva. Deben evitarse los agentes de contraste y las sustancias con yodo debido al riesgo de inducir el *fenómeno Jod-Basedow*, caracterizado por el aumento de la producción de hormona tiroidea por nódulos autónomos. El yodo radiactivo se está utilizando cada vez más ya que a menudo logra reducir el bocio y puede suprimir selectivamente regiones de autonomía. La dosis de ^{131}I depende del tamaño del bocio y de la captación de yodo radiactivo, pero suele ser de 3.7 MBq (0.1 mCi) por gramo de tejido, corregida en función de la captación [dosis habitual, 370 a 1 070 MBq (10 a 29 mCi)]. Puede ser necesario repetir el tratamiento. En la mayoría de los pacientes es posible lograr una reducción de 40 a 50% en el tamaño del bocio. Las preocupaciones relativas a la inflamación de la tiroides inducida por la radiación y a la compresión traqueal han disminuido actualmente a raíz de los resultados de estudios recientes que han demostrado que esta complicación es poco frecuente. Cuando se produce una compresión aguda puede ser necesario el tratamiento con glucocorticoides o cirugía. El hipotiroidismo inducido por radiación es menos frecuente que el que aparece tras el tratamiento de la enfermedad de Graves. No obstante, puede aparecer tirotoxicosis autoinmunitaria postratamiento hasta en 5% de los pacientes tratados por un MNG. La cirugía sigue siendo muy eficaz, pero no está exenta de riesgos, especialmente en los ancianos con enfermedades cardiopulmonares subyacentes.

Bocio multinodular tóxico

La patogenia del MNG tóxico parece ser similar a la del MNG no tóxico; la principal diferencia radica en la presencia de autonomía funcional en el primero. La base molecular de esta autonomía se desconoce. Al igual que en los MNG no tóxicos, muchos nódulos son policlonales, mientras que otros son monoclonales y de orígenes clonales variables. Las anomalías genéticas que se sabe confieren autonomía funcional, como las mutaciones activadoras del TSH-R o de la $G_s\alpha$ (véase más adelante en este capítulo) no suelen encontrarse en las regiones autónomas del MNG tóxico.

Además de las características del bocio, la presentación clínica del MNG tóxico consiste en hipertiroidismo subclínico o tirotoxicosis leve. El paciente suele ser anciano y puede acudir a consulta con fibrilación auricular o palpitaciones, taquicardia, nerviosismo, temblores o pérdida de peso. La exposición reciente al yodo en medios de contrastes o de otras fuentes, puede desencadenar o exacerbar la tirotoxicosis. El nivel de TSH es bajo. La concentración de T_4 puede ser normal o estar mínimamente aumentada; a menudo, la T_3 está más elevada que la T_4. La gammagrafía tiroidea muestra captación heterogénea con múltiples regiones de captación aumentada y reducida; la captación de yodo radiactivo de 24 h puede no estar aumentada.

Tratamiento

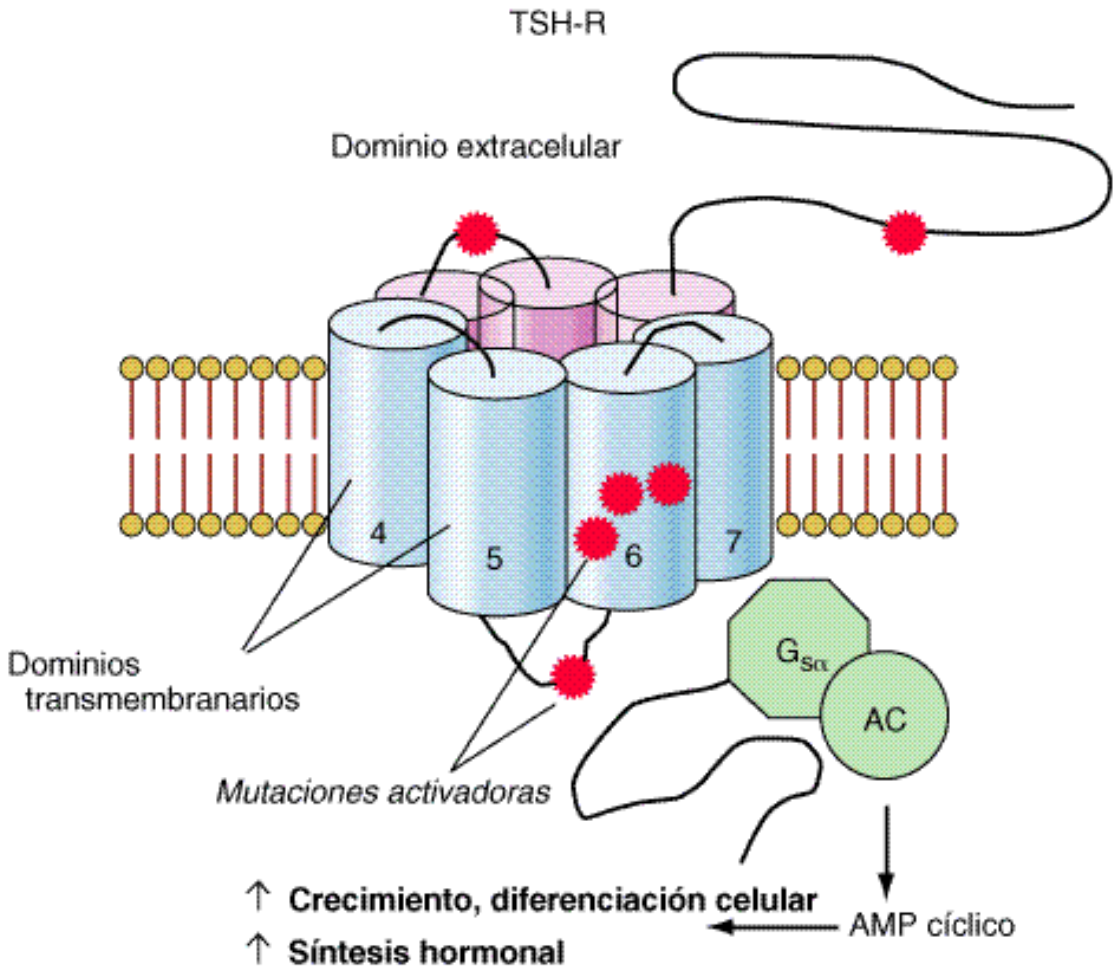
El tratamiento del MNG tóxico supone un reto para el médico. Los antitiroideos, a menudo en combinación con los betabloqueadores, pueden normalizar la función tiroidea y tratar las características clínicas de la tirotoxicosis, pero este tratamiento estimula el crecimiento del bocio y, a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Graves, no se produce la remisión espontánea. El yodo radiactivo puede utilizarse para tratar áreas de autonomía y para reducir el volumen del bocio.

No obstante, es común que persista cierto grado de autonomía, probablemente por emergencia de múltiples regiones de autonomía tan pronto como otras reciben tratamiento. Sin embargo, se debe pensar en realizar una prueba con yodo radiactivo antes de someter a los pacientes (muchos de los cuales son ancianos) a la cirugía, que es el tratamiento definitivo de la tirotoxicosis subyacente y del bocio. Los pacientes deben alcanzar el estado eutiroideo mediante antitiroideos antes de la intervención.

Nódulo solitario hiperfuncionante

Un nódulo tiroideo solitario de funcionamiento autónomo recibe el nombre de *adenoma tóxico*. La patogenia de este trastorno ha quedado aclarada demostrando los efectos funcionales de las mutaciones que estimulan la vía de señalización del TSH-R. La mayoría de los pacientes con nódulos solitarios hiperfuncionantes presenta mutaciones somáticas activadoras en el gen que codifica el TSH-R (fig. 320-9). Estas mutaciones, localizadas principalmente en el dominio transmembranario del receptor, inducen un acoplamiento constitutivo del receptor a la $G_s\alpha$, aumentando los niveles de AMP cíclico y potenciando la proliferación y la función de las células foliculares de la tiroides. Con menor frecuencia, las mutaciones somáticas se identifican en el gen de la $G_s\alpha$. Estas mutaciones, similares a las observadas en el síndrome de McCune-Albright (cap. 326) o en un subgrupo de adenomas somatotropos (cap. 318), alteran la hidrólisis del trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP), causando también una activación constitutiva de la vía de señalización del AMP cíclico. En la mayoría de las series, en más de 90% de los pacientes con nódulos solitarios hiperfuncionantes se identifican mutaciones activadoras en los genes del TSH-R o de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora.

FIGURA 320-9.



Mutaciones activadoras del gen del TSH-R. Las mutaciones (*) que activan el receptor de la hormona estimulante de tiroides (TSH-R) residen principalmente en los dominios transmembranarios 5 y bucle intracelular 3, aunque se han producido mutaciones en otras localizaciones. El efecto de estas mutaciones consiste en inducir cambios de conformación que imitan la unión de la TSH, lo que provoca el acoplamiento de la proteína G estimulante ($G_s\alpha$) y a la activación de la ciclasa de adenilato (*adenylate cyclasa,* AC), una enzima que genera AMP cíclico.

La tirotoxicosis suele ser leve. La presencia del nódulo tiroideo, que suele ser lo suficientemente grande como para ser palpable, y la ausencia de características clínicas indicativas de enfermedad de Graves u otras causas de tirotoxicosis hace sospechar este trastorno. La gammagrafía tiroidea proporciona la prueba diagnóstica definitiva, demostrando la captación focal en el nódulo hiperfuncionante y la disminución de la captación en el resto de la glándula, ya que la actividad de la tiroides normal está suprimida.

Tratamiento

La ablación con yodo radiactivo suele ser el tratamiento de elección. Debido a que la función de la tiroides normal está suprimida, el ^{131}I se concentra en el nódulo hiperfuncionante con mínima captación y lesión del tejido tiroideo normal. Se ha demostrado que las dosis relativamente grandes de yodo radiactivo [p. ej., 370 a 1 110 MBq (10 a 29.9 mCi) de ^{131}I] corrigen la tirotoxicosis en aproximadamente 75% de los pacientes en tres meses. En menos de 10% aparece hipotiroidismo durante los cinco años siguientes. La resección quirúrgica también es eficaz y suele limitarse a la enucleación del adenoma o a una lobulectomía, con lo que se preserva la función tiroidea y se

reduce al mínimo el riesgo de hipoparatiroidismo y de lesión de los nervios laríngeos recurrentes. El tratamiento médico con antitiroideos y betabloqueadores puede normalizar la función tiroidea, pero no es el mejor tratamiento a largo plazo. En algunos centros se ha utilizado con éxito la inyección de etanol bajo guía ecográfica para la ablación de los nódulos hiperfuncionantes. Es necesario administrar varias inyecciones (a menudo más de cinco sesiones) para reducir el tamaño del nódulo. Esta técnica permite alcanzar una función tiroidea normal en la mayoría de los pacientes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neoplasias benignas

El cuadro 320-9 recoge los diversos tipos de nódulos tiroideos benignos. Estas lesiones son frecuentes (5 a 10% de los adultos) y a menudo múltiples, especialmente cuando se valoran mediante técnicas sensibles como la ecografía. El riesgo de neoplasia maligna es muy bajo para los *adenomas macrofoliculares* y los *adenomas normofoliculares*. Las variantes *microfoliculares, trabeculares y de células de Hürthle* son más preocupantes, en parte porque la histología es más difícil de interpretar. Aproximadamente un tercio de los nódulos palpables son *quistes tiroideos*, que pueden identificarse por su aspecto ecográfico basándose en la aspiración de grandes cantidades de líquido rosa o amarillento (coloide). Muchos son lesiones mixtas, quísticas y sólidas, en cuyo caso es deseable aspirar los componentes celulares bajo guía ecográfica o recoger células tras el centrifugado en Cytospin del líquido del quiste. Los quistes recidivan con frecuencia, incluso tras la aspiración repetida, y pueden requerir la extirpación quirúrgica si son grandes o si la citología es sospechosa. Se ha utilizado la esclerosis con resultados variables, pero a menudo es dolorosa y se puede complicar por infiltración del agente esclerosante.

Cuadro 320-9. Clasificación de las neoplasias tiroideas

BENIGNAS	
Adenomas de células epiteliales foliculares	
Macrofolicular (coloide)	
Normofolicular (simple)	
Microfolicular (fetal)	
Trabecular (embrionario)	
Variante de células de Hürthle (oncocítico)	
MALIGNAS	***PREVALENCIA APROXIMADA, %***
Células foliculares epiteliales	
Carcinomas bien diferenciados	
Carcinomas papilares	80-90
Papilares puros	
Variante folicular	

Variante esclerosante difusa	
Variantes de células altas, de células cilíndricas	
Carcinomas foliculares	5-10
Mínimamente invasor	
Muy invasor	
Carcinoma de células de Hürthle (oncocítico)	
Carcinoma insular	
Carcinomas indiferenciados (anaplásicos)	
Células C (productoras de calcitonina)	
Cáncer medular de tiroides	10
Esporádico	
Familiar	
MEN 2	
Otras neoplasias malignas	
Linfomas	1-2
Sarcomas	
Metástasis	
Otras	

Nota: MEN, neoplasia endocrina múltiple.

El enfoque terapéutico de los nódulos benignos es similar al del MNG. La supresión de la TSH con levotiroxina reduce el tamaño de aproximadamente 30% de los nódulos y puede impedir un nuevo crecimiento. Si no hay contraindicaciones, el nivel de TSH debe suprimirse hasta el límite normal inferior. Otra opción es controlar el tamaño del nódulo sin supresión. Si después de seis a 12 meses de tratamiento supresor el tamaño del nódulo no ha disminuido, debe interrumpirse el tratamiento, ya que es probable que los efectos beneficiosos derivados del tratamiento a largo plazo sean escasos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

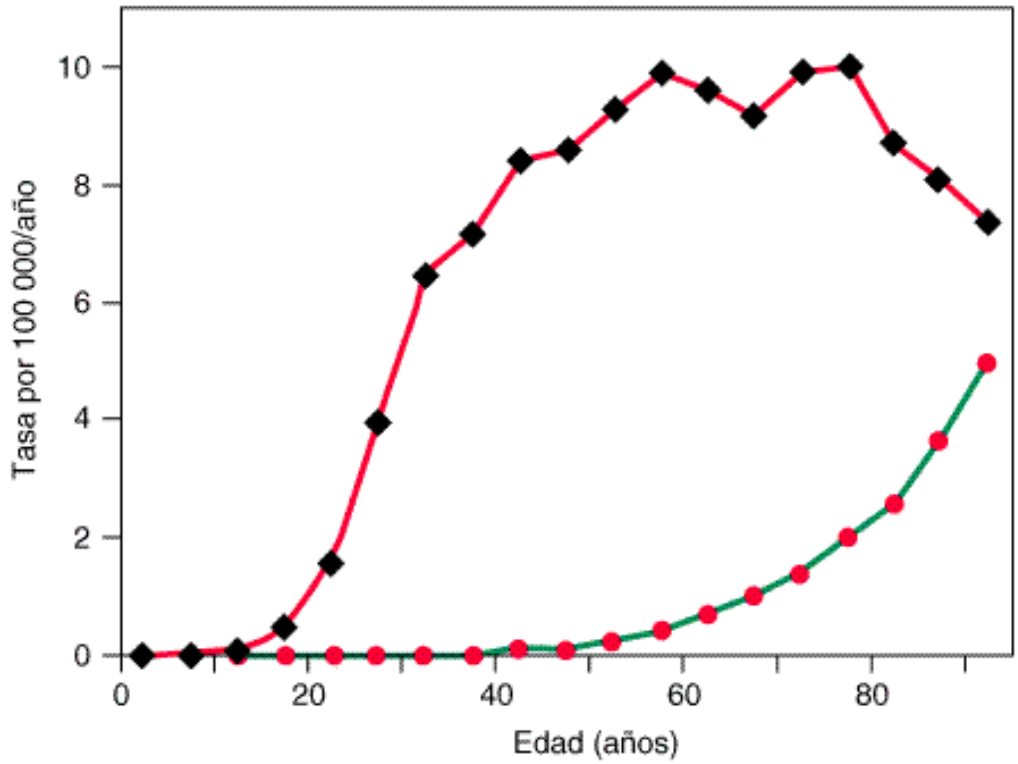
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cáncer de tiroides

El carcinoma de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. Los tumores malignos derivados del epitelio folicular se clasifican en función de sus características histológicas. Los tumores diferenciados, como el cáncer papilar de tiroides (*papillary thyroid cancer*, PTC) o el cáncer folicular de tiroides (*follicular thyroid cancer*, FTC), a menudo son curables, y el pronóstico es bueno cuando el proceso se identifica en las primeras fases de la enfermedad. En cambio, el cáncer anaplásico de tiroides (*anaplastic thyroid cancer*, ATC) es agresivo, responde mal al tratamiento y tiene mal pronóstico.

La incidencia de cáncer de tiroides (casi 9/100 000 por año) aumenta con la edad y alcanza una meseta después de los 50 años aproximadamente (fig. 320-10). La edad también es un factor pronóstico importante: el cáncer de tiroides en sujetos jóvenes (<20 años) o ancianos (>65 años) tiene peor pronóstico. El cáncer de tiroides es dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, pero en el sexo masculino el pronóstico es menos favorable. Son riesgos adicionales importantes los antecedentes de irradiación de la cabeza o el cuello en la infancia, nódulo de tamaño grande (≥4 cm), signos de fijación local del tumor o de invasión de los ganglios linfáticos y presencia de metástasis (cuadro 320-10).

FIGURA 320-10.



Tasas de incidencia (—◆—) y mortalidad (—●—) relacionadas con la edad del cáncer invasor de tiroides. [Adaptado de *LAG Ries et al (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996, Bethesda, National Cancer Institute, 1999.*]

Cuadro 320-10. Factores de riesgo de carcinoma de tiroides en pacientes con un nódulo tiroideo

Antecedentes de radiación de cabeza y cuello	Antecedentes familiares de cáncer de tiroides o de MEN 2
Edad <20 años o >70 años	Parálisis de cuerdas vocales, voz ronca
Tamaño del nódulo grande (>4 cm)	Nódulo fijo a las estructuras adyacentes
Masa cervical nueva o que aumenta de tamaño	Posible afección de ganglios linfáticos
Sexo masculino	Déficit de yodo (cáncer folicular)

Nota: MEN, neoplasia endocrina múltiple.

Diversas características específicas del cáncer de tiroides facilitan su tratamiento: 1) los nódulos tiroideos se palpan con facilidad, lo que permite la detección precoz y la biopsia por FNA; 2) pueden utilizarse radioisótopos de yodo para diagnosticar (^{123}I) y tratar (^{131}I) el cáncer de tiroides diferenciado, debido a la captación exclusiva de este anión por la glándula tiroides, y 3) los marcadores séricos permiten detectar la enfermedad residual o recidivante, como los niveles de Tg para el PTC y el FTC y la calcitonina para el cáncer medular de tiroides (*medullary thyroid cancer*, MTC).

Clasificación

Las neoplasias tiroideas se pueden originar en cualquiera de los tipos celulares de la glándula, incluidas las células foliculares, las células C productoras de calcitonina, los linfocitos y los elementos estromáticos y vasculares; la causa también puede ser metástasis de otras localizaciones (cuadro 320-9). El American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha designado un sistema de estadificación basado en la clasificación TNM (tumor, ganglios, metástasis [*tumor, nodes, metastases*]) (cuadro 320-11). También se utilizan extensamente otros sistemas de clasificación y estadificación, algunos de los cuales

prestan mayor atención a las características histológicas o a los factores de riesgo como la edad y el sexo.

Cuadro 320-11. Sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer para los cánceres de tiroides utilizando la clasificación TNM[a]

Cánceres papilares o foliculares de tiroides		
	<45 años	>45 años
Estadio I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0, M0
Estadio II	Cualquier T, cualquier N, M1	T2 o T3, N0, M0
Estadio III	—	T4, N0, M0
		Cualquier T, N1, M0
Estadio IV	—	Cualquier T, cualquier N, M1
Cáncer de tiroides anaplásico		
Estadio IV	Todos los casos son estadio IV	
Cáncer medular de tiroides		
Estadio I	TI, N0, M0	
Estadio II	T2-T4, N0, M0	
Estadio III	Cualquier T, N1, M0	
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1	

[a] Los criterios son: T, tamaño y extensión de la enfermedad primaria (T1 ≤1 cm; 1 cm < T2 ≤4 cm; T3 >4 cm; T4 invasión directa a través de la cápsula tiroidea); N, ausencia (N0) o presencia (N1) de afección linfática regional; M, ausencia (M0) o presencia (M1) de metástasis.

Patogenia y bases genéticas

Radiación

Los primeros estudios sobre la patogenia del cáncer de tiroides se centraron en el papel de la radiación externa, que predispone a roturas cromosómicas, probablemente causantes de reordenamientos genéticos y pérdida de genes de supresión de tumores. La radiación externa del mediastino, la cara, la cabeza y la región del cuello se administraba en el pasado para tratar muy diversos trastornos, entre ellos el acné y el aumento de tamaño del timo, las amígdalas palatinas y las amígdalas faríngeas. La exposición a la radiación aumenta el riesgo de nódulos tiroideos benignos y malignos, se asocia a cánceres multicéntricos y desplaza la incidencia del cáncer de tiroides a un grupo de edad más joven. La radiación debida a lluvia radiactiva también predispone al cáncer de tiroides. Los niños parecen mostrar mayor predisposición a los efectos de la radiación que los adultos. Es de destacar el hecho de que la radiación derivada del tratamiento con ^{131}I parece contribuir poco, si es que lo hace, al aumento del riesgo de cáncer de tiroides.

TSH y factores de crecimiento

El crecimiento de la tiroides está regulado principalmente por la TSH, pero también intervienen diversos

factores de crecimiento y citocinas. Muchos cánceres diferenciados de tiroides expresan receptores de TSH y, por tanto, siguen respondiendo a la TSH. Esta observación es la base de la supresión de la TSH por T_4 en los pacientes con cáncer de tiroides. La expresión residual de los receptores de TSH también permite la captación de ^{131}I terapéutico estimulada por la hormona estimulante de la tiroides (véase más adelante en este capítulo).

Oncogenes y genes supresores de tumores

Los cánceres de tiroides son de origen monoclonal, lo cual concuerda con la idea de que se originan a consecuencia de mutaciones que confieren una ventaja de crecimiento a una sola célula. Además de las mayores tasas de proliferación, algunos cánceres de tiroides presentan un defecto de la apoptosis y características que potencian la invasión, la angiogénesis y la capacidad de metástasis. Por analogía con el modelo de carcinogénesis de múltiples pasos propuesta para el cáncer de colon (cap. 68), las neoplasias de tiroides se han analizado en relación con una serie de alteraciones genéticas, pero sin encontrar pruebas claras de que exista una adquisición ordenada de mutaciones somáticas a medida que avanzan del estado benigno al maligno. Por otro lado, ciertas mutaciones son relativamente específicas de las neoplasias de tiroides, algunas de las cuales se relacionan con la clasificación histológica (cuadro 320-12). Por ejemplo, las mutaciones activadoras del TSH-R y de la unidad $G_S\alpha$ se relacionan con nódulos de funcionamiento autónomo. Aunque estas mutaciones inducen el crecimiento de las células tiroideas, este tipo de nódulo casi siempre es benigno. Diversos reordenamientos del gen *RET* en el cromosoma 10 hacen que este gen codificador de un receptor de cinasa de tirosina quede bajo el control de otros promotores, lo que produce una sobreexpresión de receptores. Se producen reordenamientos del *RET* en 20 a 40% de los PTC en diferentes series y se observaron con mayor frecuencia en los tumores que se desarrollaron después del desastre radiactivo de Chernobyl. En el PTC también se han observado reordenamientos en el gen que codifica otra cinasa de tirosina, el *TRK1*, que se localiza en el cromosoma 1. Hasta la fecha, la identificación del PTC con reordenamientos del *RET* o del *TRK1* no ha demostrado ser útil para anticipar el pronóstico ni la respuesta al tratamiento. En parte importante de los adenomas foliculares y los carcinomas foliculares de tiroides se ha identificado otra redistribución que vincula al factor de transcripción del desarrollo tiroideo PAX8 con el receptor nuclear PPARγ. Las mutaciones del protooncogén del sarcoma de la rata (*rat sarcoma proto-oncogene*, RAS) se encuentran en 20 a 30% de las neoplasias de tiroides, incluidos adenomas, PTC y FTC, lo que sugiere que estas mutaciones no afectan sustancialmente al fenotipo tumoral. La pérdida de heterocigosis, compatible con deleciones de genes supresores de tumores, es particularmente frecuente en el FTC, y a menudo afecta a los cromosomas 3p u 11q. Las mutaciones del gen supresor de tumores p53 parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo del ATC. Debido a que el p53 interviene en la vigilancia del ciclo celular, la reparación del DNA y la apoptosis, su pérdida puede contribuir a la rápida adquisición de inestabilidad genética, así como a escasa respuesta al tratamiento (cap. 69). El papel de otros genes supresores de tumores en el cáncer de tiroides está siendo investigado (cuadro 320-12).

Cuadro 320-12. Alteraciones genéticas en las neoplasias de tiroides

Gen / proteína	Tipo de gen	Localización cromosómica	Anomalía genética	Tumor
Receptor de TSH	Receptor GPCR	14q31	Mutaciones puntuales	Adenoma tóxico, carcinomas diferenciados
$G_s\alpha$	Proteína G	20q13.2	Mutaciones puntuales	Adenoma tóxico, carcinomas diferenciados
RET/PTC	Tirosincinasa receptora	10q11.2	Reordenamientos	PTC
			PTC1: (inv(10) q11.2q21)	
			PTC2: (t(10;17)(q11.2; q23)	
			PTC3: ELE1/TK	
RET	Tirosincinasa receptora	10q11.2	Mutaciones puntuales	MEN 2, cáncer medular de tiroides
TRK	Tirosincinasa receptora	1q23-24	Reordenamientos	Bocio multinodular, carcinoma papilar de tiroides
RAS	Transductor de señal p21	Hras 11p15.5	Mutaciones puntuales	Carcinoma diferenciado de tiroides, adenomas
		Kras 12p12.1; Nras 1p13.2		
p53	Supresor de tumores, control del ciclo celular, apoptosis	17p13	Mutaciones puntuales	Cáncer anaplásico
			Deleción, inserción	
APC	Supresor de tumores, gen de la poliposis adenomatosa del colon	5q21-q22	Mutaciones puntuales	Cáncer anaplásico, también relacionado con la poliposis del colon familiar
p16 (MTSI, CDKN2A)	Supresor de tumores, control del ciclo celular	9p21	Deleciones	Carcinomas diferenciados
p21/WAF	Supresor de tumores, control del ciclo celular	6p21.2	Sobreexpresión	Cáncer anaplásico
MET	Tirosincinasa receptora	7q31	Sobreexpresión	Cáncer folicular de tiroides
c-MYC	Tirosincinasa receptora	8q24.12.-13	Sobreexpresión	Carcinoma diferenciado

PTEN	Fosfatasa	10q23	Mutaciones puntuales	PTC en el síndrome de Cowden (hamartomas múltiples, tumores de mamas y tiroideos, pólipos gastrointestinales
Pérdida de heterocigosis (LOH)	¿Supresores tumorales?	3p; 11q13	Deleciones	Carcinomas diferenciados de tiroides, cáncer anaplásico
		Otros loci		
PAX8-PPARγ I	Factor de transcripción	t(2;3)(q13;p25)	Translocación	Carcinoma o adenoma folicular
	Fusión de receptor nuclear			

Nota: TSH, hormona estimulante de la tiroides; $G_s\alpha$, proteína G estimulante de la subunidad alfa; RET, protooncogén rearreglado durante la transfección (*rearranged during transfection proto-oncogene*); PTC, cáncer tiroideo papilar; TRK, receptor de tirosincinasa (*tyrosine kinase receptor*); RAS, protooncogén del sarcoma de la rata; p53, gen supresor tumoral p53; MET, protooncogén met (receptor del factor de crecimiento del hepatocito); c-MYC, homólogo celular del protooncogén vírico de la mielocitomatosis (*cellular homologue of myelocytomatosis*); PTEN, homólogo de fosfatas y tensina (*phosphatase and tensin homologue*); APC, poliposis adenomatosa del colon (*adenomatous polyposis coli*); MTS, supresor tumoral múltiple (*multiple tumor suppressor*); CDKN2A, inhibidor 2A de la cinasa dependiente de ciclina (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*); P21, supresor tumoral p21; WAF, fragmento p53 activado de tipo salvaje (*wild-type p53 activated fragment*); GPCR, receptor acoplado a proteína G (*G protein-coupled receptor*); ELE1-TK, activador ret de gen ele1 y tirosincinasa (*ret-activating gene ele1/tyrosine kinase*); MEN-2, neoplasia endocrina múltiple tipo 2; PAX8, factor de transcripción (de dominio apareado) del desarrollo tiroideo; PPARγ1, receptor proliferador activado γ1 del peroxisoma (*peroxisome-proliferator activated receptor γ 1*).

Fuente: Adaptado con autorización de P Kopp, JL Jameson, en JL Jameson (ed): *Principles of Molecular Medicine*, Totowa, NJ, Humana Press, 1998.

El MTC, cuando se asocia a la neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de tipo 2, presenta una mutación heredada del gen *RET*. A diferencia de los reordenamientos del *RET* observados en el PTC, las mutaciones del MEN2 son mutaciones puntuales que inducen la actividad constitutiva de la cinasa de tirosina (cap. 330). El MTC está precedido de la hiperplasia de las células C, lo que plantea la probabilidad de que "segundas dianas" todavía no identificadas produzcan la transformación celular. Un subgrupo de MTC contiene mutaciones somáticas que activan el *RET*.

Cáncer de tiroides bien diferenciado

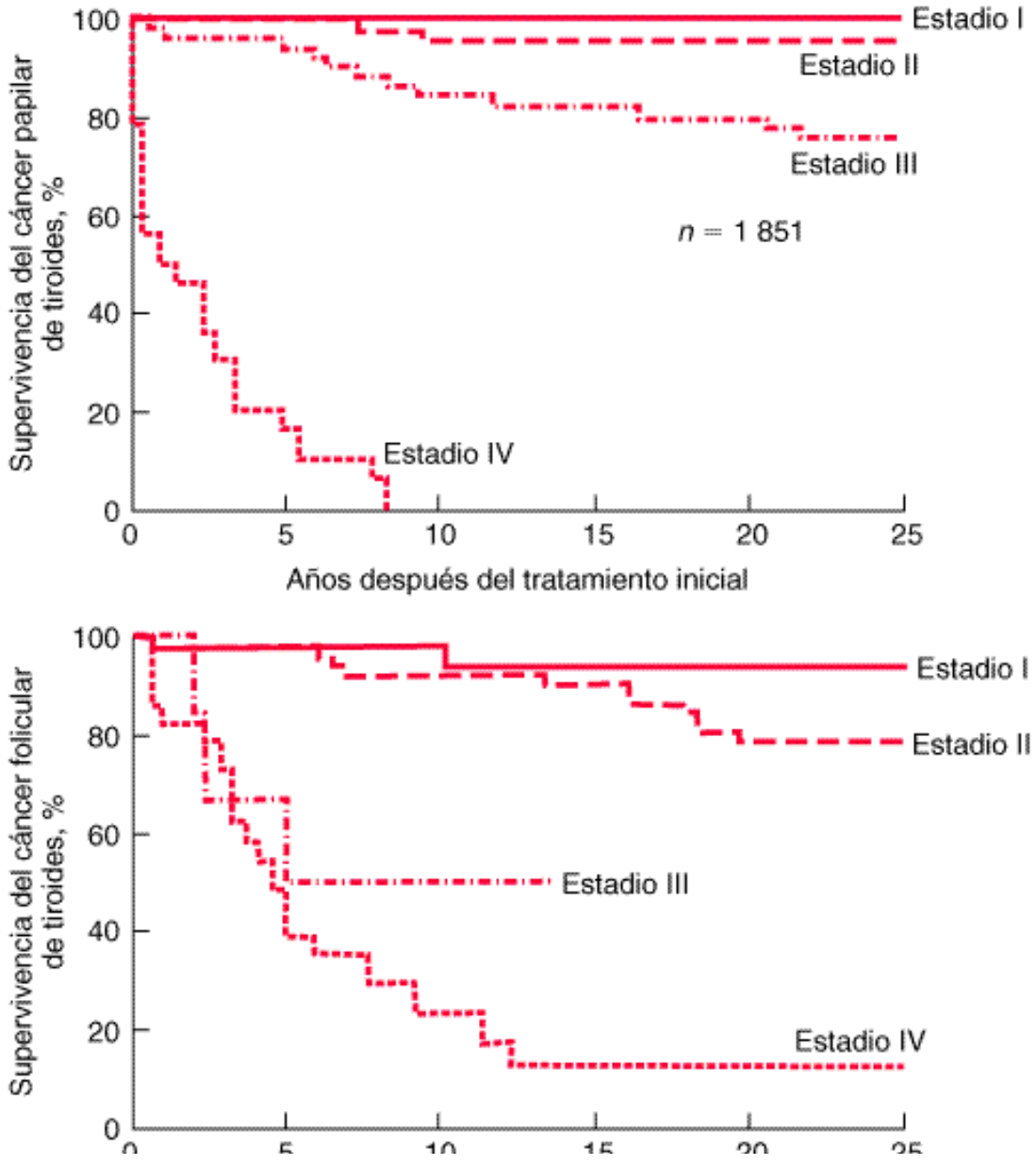
Papilar

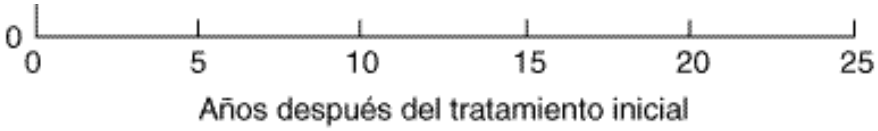
El PTC es el tipo de cáncer de tiroides más frecuente y constituye 70 a 90% de los tumores malignos bien diferenciados de la tiroides. El PTC microscópico está presente hasta en 25% de las glándulas tiroideas en la necropsia, pero la mayoría de estas lesiones son muy pequeñas (varios milímetros) y no son clínicamente significativas. Las características citológicas típicas del PTC ayudan a establecer el diagnóstico mediante FNA o después de la resección quirúrgica; entre ellas se encuentran la presencia

de cuerpos de psammoma y núcleos escindidos con aspecto de "huérfanas Annie" debido a la existencia de nucléolos de gran tamaño y a la formación de estructuras papilares.

El PTC suele ser multifocal e invadir localmente la glándula tiroidea y extenderse a través de la cápsula tiroidea invadiendo las estructuras adyacentes del cuello. Tiende a diseminarse por vía linfática, pero también puede producir metástasis, especialmente en el hueso y en los pulmones. Debido al crecimiento relativamente lento del tumor, puede acumularse un número importante de metástasis pulmonares, en ocasiones con muy pocos síntomas. Se discute la implicación pronóstica de la diseminación linfática. La afección de los ganglios linfáticos por el cáncer de tiroides puede tolerarse bastante bien, pero probablemente aumenta el riesgo de recidiva y de mortalidad, en especial en los ancianos. En el cuadro 320-11 se presenta la estadificación del PTC mediante el sistema TNM. La mayoría de los cánceres papilares son identificados en los estadios iniciales (más de 80% en los estadios I o II) y tienen un pronóstico excelente, con curvas de supervivencia similares a la supervivencia prevista (fig. 320-11A). La mortalidad es claramente mayor en el estadio IV de la enfermedad (metástasis a distancia), pero este grupo representa únicamente a 1% de los pacientes. El tratamiento del PTC se describe más adelante.

FIGURA 320-11.





Tasas de supervivencia en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado. *A.* Cáncer papilar, cohorte de 1 851 pacientes. I, 1 107 (60%); II, 408 (22%); III, 312 (17%); IV, 24 (1%); *n* = 1 851. *B.* Cáncer folicular, cohorte de 153 pacientes. I, 42 (27%); II, 82 (54%); III, 6 (4%); IV, 23 (15%); *n* = 153. [Adaptado de *PR Larsen et al: William's Textbook of Endocrinology, 9th ed, JD Wilson et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1998, pp 389-575; con autorización.*]

Folicular

La incidencia de FTC varía notablemente en las diferentes partes del mundo; es más frecuente en las regiones con déficit de yodo. El FTC es difícil de diagnosticar mediante FNA debido a que la distinción entre neoplasias foliculares benignas y malignas se basa en gran medida en la existencia de signos de invasión en vasos, nervios o estructuras adyacentes. El FTC tiende a diseminarse por vía hematógena dando lugar a metástasis óseas, pulmonares y del sistema nervioso central (SNC). Las tasas de mortalidad relacionadas con FTC son menos favorables que las vinculadas al PTC, en parte debido a que el porcentaje de pacientes que presentan un estadio IV de la enfermedad es mayor (fig. 320-11B). Las características que se acompañan de mal pronóstico son la existencia de metástasis a distancia, edad superior a 50 años, tamaño del tumor primario superior a 4 cm, presencia de células de Hürthle e invasión vascular importante.

Tratamiento

Cirugía

Todos los cánceres de tiroides bien diferenciados deberán ser extirpados quirúrgicamente. Además de extirpar la lesión primaria, la cirugía permite establecer el diagnóstico histológico y la estadificación precisos; a menudo se detecta una enfermedad multicéntrica en el lóbulo contralateral. En el momento de la cirugía también es posible valorar la diseminación a los ganglios linfáticos que se pueden extirpar durante la intervención. Las recomendaciones sobre la amplitud de la resección varían para el estadio I de la enfermedad, ya que las tasas de supervivencia son similares para la lobulectomía y para la tiroidectomía casi total. La lobulectomía se acompaña de menor incidencia de hipoparatiroidismo y lesión de los nervios laríngeos recurrentes. Sin embargo, no es posible monitorizar los niveles de Tg ni realizar gammagrafías corporales totales con ^{131}I en presencia del lóbulo residual. Además, si la estadificación final o el seguimiento subsiguiente indican la necesidad de tratamiento o gammagrafía con yodo radiactivo, es preciso repetir la intervención quirúrgica para extirpar el tejido tiroideo restante. Por este motivo, es preferible la tiroidectomía casi total en la mayoría de los pacientes; las tasas de complicaciones son aceptablemente bajas si el cirujano tiene mucha experiencia. Esta estrategia, en combinación con la radiosupresión posquirúrgica del tejido tiroideo residual, facilita el barrido de la glándula tras la administración de yodo tiroideo y las determinaciones de Tg para valorar la recurrencia de la enfermedad.

Tratamiento supresor de la TSH

Debido a que la mayoría de los tumores continúan siendo sensibles a la TSH, la supresión de la TSH con levotiroxina es un pilar fundamental del tratamiento del cáncer de tiroides. Aunque la supresión de la

TSH proporciona un efecto terapéutico beneficioso claro, no hay estudios prospectivos que indiquen el nivel óptimo de supresión de la TSH. Un objetivo razonable es suprimir la TSH hasta el nivel más bajo posible sin someter al paciente a efectos secundarios innecesarios por exceso de hormona tiroidea, como fibrilación auricular, osteopenia, ansiedad y otras manifestaciones de tirotoxicosis. En los pacientes con bajo riesgo de recidiva, la TSH debe suprimirse hasta un nivel bajo, pero detectable (0.1 a 0.5 UI/L). En los pacientes con alto riesgo de recidiva o con enfermedad metastásica demostrada está indicada la supresión total de la TSH siempre que no existan contraindicaciones importantes para una tirotoxicosis leve. En este caso, también se deben vigilar los niveles de T_4 libre para evitar un tratamiento excesivo.

Tratamiento con yodo radiactivo

El cáncer de tiroides bien diferenciado continúa incorporando yodo radiactivo, aunque con menor eficacia que las células foliculares tiroideas normales. La captación de yodo radiactivo está determinada principalmente por la expresión del NIS, es estimulada por la TSH y requiere la expresión del TSH-R. El tiempo de permanencia de la radiactividad depende del grado en que se conservan las funciones diferenciadas del tumor, como el atrapamiento y la organificación del yodo. Tras la tiroidectomía casi total persiste una cantidad de tejido tiroideo importante, en especial en el lecho tiroideo y alrededor de las glándulas paratiroides. Por consiguiente, la ablación con ^{131}I es necesaria para eliminar el tejido tiroideo normal restante y tratar las células tumorales residuales.

Indicaciones

El uso de dosis terapéuticas de yodo radiactivo continúa siendo objeto de debate en el tratamiento del cáncer de tiroides. La ablación tiroidea posoperatoria y el tratamiento con yodo radiactivo del PTC o el FTC residual existente reducen las tasas de recidiva. En los tumores que captan yodo, el tratamiento con ^{131}I puede reducir o eliminar la enfermedad residual con poca toxicidad asociada. Sin embargo, no está claro que el tratamiento profiláctico con yodo radiactivo reduzca la mortalidad en los pacientes con un riesgo relativamente bajo. La mayoría de los pacientes con PTC en estadio I y tumores primarios de menos de 1.5 cm de tamaño generalmente pueden tratarse de forma segura mediante supresión con tiroxina sin radioterapia, ya que el riesgo de recidiva y de mortalidad es muy bajo. En los pacientes con tumores papilares de mayor tamaño, diseminación a ganglios linfáticos adyacentes, FTC o signos de metástasis, generalmente se recomienda la ablación de la tiroides y el tratamiento con yodo radiactivo.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16181234]

Ablación y tratamiento con ^{131}I

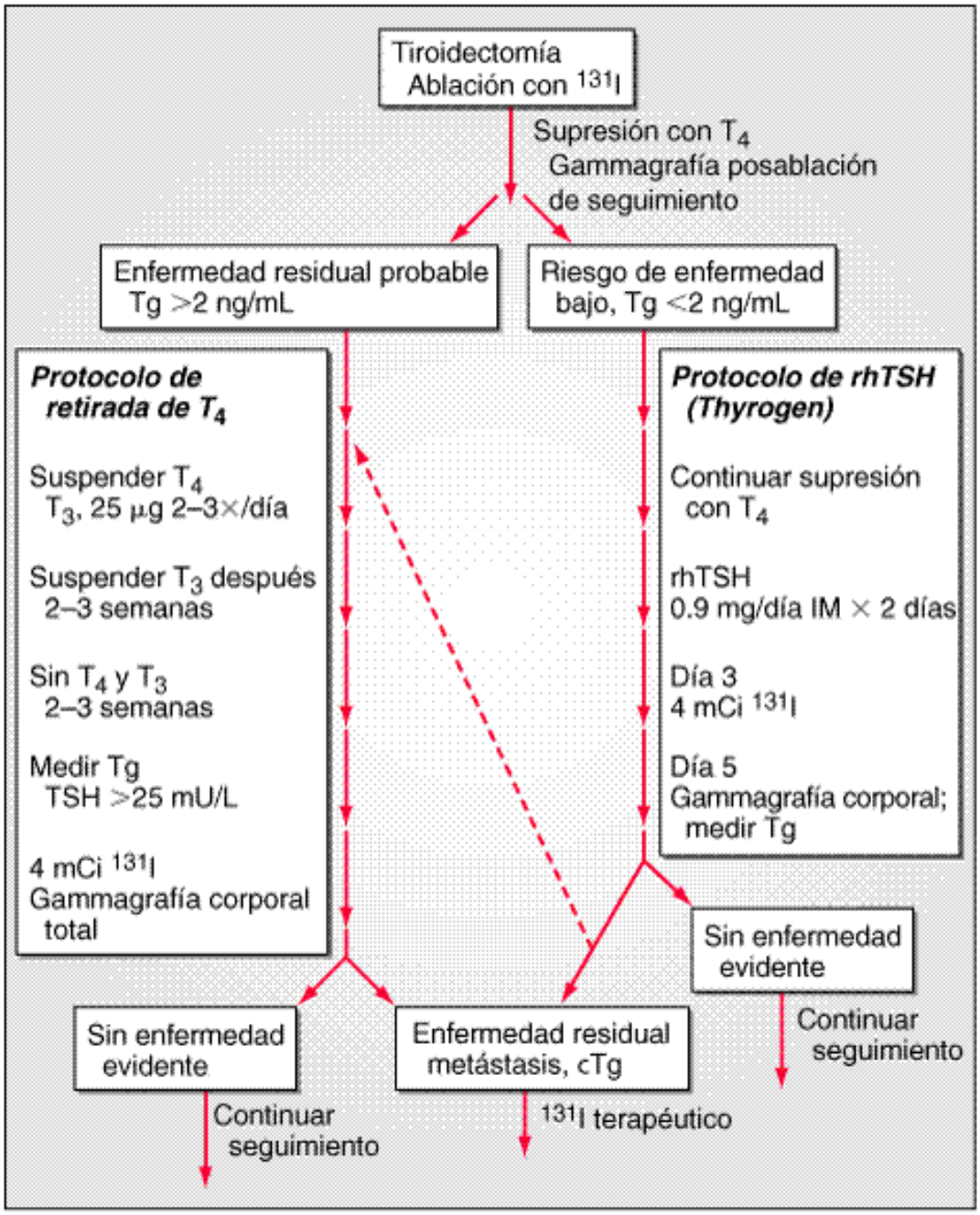
Como se comentó anteriormente, la decisión de utilizar ^{131}I para la ablación de la tiroides debe combinarse con el tratamiento quirúrgico, ya que la radioablación es mucho más eficaz cuando existe un tejido tiroideo normal residual mínimo. Una estrategia habitual es tratar al paciente durante varias semanas después de la intervención quirúrgica con liotironina (25 µg dos o tres veces al día), seguido de la retirada de la hormona tiroidea. En la situación ideal, el nivel de TSH debe aumentar hasta un valor superior a 50 UI/L durante unas tres a cuatro semanas. El nivel hasta el que se eleve la TSH depende en gran medida de la cantidad de tejido tiroideo normal residual después de la intervención quirúrgica. Una dosis gammagráfica de ^{131}I [generalmente 148 a 185 MBq (4 a 5 mCi)] revelará la cantidad de tejido

residual y proporcionará una orientación sobre la dosis necesaria para realizar la ablación. En Estados Unidos, la dosis ambulatoria máxima permitida es de 1 110 MBq (29.9 mCi) de ^{131}I, aunque la ablación a menudo es más completa con dosis mayores [1 850 a 2 775 MBq (50 a 75 mCi)]. En los pacientes con cáncer residual confirmado, dosis más altas garantizan la ablación de la tiroides y la destrucción de las células tumorales residuales. Una gammagrafía corporal total después del tratamiento con yodo radiactivo en dosis altas es útil para identificar la posible presencia de metástasis.

Seguimiento con gammagrafía tiroidea corporal total y determinaciones de tiroglobulina

Debe realizarse una gammagrafía corporal total inicial seis meses después de la cirugía y de la ablación de la tiroides. La estrategia para el tratamiento de seguimiento del cáncer de tiroides ha cambiado con la disponibilidad de TSH humana recombinante (*recombinant human TSH*, rhTSH) para estimular la captación de ^{131}I y con la mayor sensibilidad de los análisis de Tg para detectar enfermedad residual o recidivante. En la figura 320-12 se presentan esquemas que utilizan la administración de rhTSH o la suspensión de la hormona tiroidea para realizar la gammagrafía de la tiroides. Tras la ablación de la tiroides, puede utilizarse rhTSH para estimular la captación de ^{131}I, sin que el paciente tenga que suspender la ingestión de hormona tiroidea, sufrir síntomas de hipotiroidismo, ni correr riesgo de crecimiento tumoral estimulado por la TSH. Se recomienda este tratamiento en los pacientes con bajo riesgo de recidiva de la enfermedad, ya que la rhTSH no está aprobada actualmente para su uso junto con dosis terapéuticas de ^{131}I. Otra opción para los pacientes con probabilidad de requerir tratamiento con ^{131}I es el método tradicional que consiste en retirar la hormona tiroidea para aumentar la TSH. Para esto se cambia el tratamiento con levotiroxina (T_4) a liotironina (T_3), cuya depuración es mucho más rápida, lo cual permite que la TSH se eleve en menos tiempo. Si se detecta enfermedad residual en la gammagrafía corporal total inicial [148 a 185 MBq (4 a 5 mCi)], puede administrarse una dosis terapéutica mayor, generalmente entre 2 775 y 5 550 MBq (75 y 150 mCi), dependiendo del grado de captación residual y de la valoración del riesgo de cáncer. Debido a que la TSH estimula los niveles de Tg, deben obtenerse determinaciones de los niveles de Tg después de la administración de rhTSH o cuando los niveles de TSH se hayan elevado tras retirar la hormona tiroidea. En los protocolos de investigación se están midiendo las concentraciones de Tg después de la estimulación con rhTSH, pero sin gammagrafía con yodo radiactivo. Si la gammagrafía corporal total inicial es negativa y los niveles de Tg son bajos, debe repetirse la gammagrafía un año después. Si continúa siendo negativa, se recomienda administrar tratamiento supresor y realizar determinaciones de los niveles de Tg cada seis a 12 meses. Si una segunda gammagrafía de seguimiento es negativa, es posible que no sea necesario realizar más gammagrafías si el paciente tiene un riesgo bajo y no existen signos clínicos o de laboratorio de recidiva. Muchos autores recomiendan el tratamiento con yodo radiactivo en los pacientes con gammagrafía negativa y niveles de Tg positivos (Tg >5 a 10 ng/ml), ya que muchos de ellos se benefician con una dosis alta de yodo-131.

FIGURA 320-12.



Uso de hormona estimulante de tiroides (TSH) recombinante en el seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides. Tg, tiroglobulina; rhTSH, TSH humana recombinante.

Además del yodo radiactivo, también se utiliza la radioterapia externa para tratar las lesiones metastásicas específicas, en particular cuando causan dolor óseo o existe riesgo de lesión neurológica (p. ej., metástasis vertebrales).

Cáncer anaplásico y otras formas de cáncer de tiroides

Cáncer anaplásico de tiroides

Como se comentó anteriormente, el ATC es un cáncer agresivo poco diferenciado. El pronóstico es desfavorable y la mayoría de los pacientes fallece en los seis meses posteriores al diagnóstico. Debido al estado indiferenciado de estos tumores, la captación de yodo radiactivo suele ser insignificante, pero puede usarse terapéuticamente si existe una captación residual. Se ha intentado la quimioterapia con múltiples fármacos, incluidas las antraciclinas y el paclitaxel, pero suele ser inútil. Puede intentarse la radioterapia externa que se continúa si se observa respuesta del tumor.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15739211]

Linfoma tiroideo

El linfoma de la tiroides a menudo se origina en el marco de una tiroiditis de Hashimoto. Una masa tiroidea de expansión rápida debe hacer sospechar este diagnóstico. El linfoma difuso de células grandes es el tipo más frecuente en la tiroides. Las biopsias revelan láminas de células linfoides que pueden ser difíciles de diferenciar del cáncer microcítico de pulmón o del ATC. Estos tumores a menudo son muy sensibles a la radiación externa. Debe evitarse la resección quirúrgica como tratamiento inicial, ya que puede provocar la diseminación de una enfermedad que está localizada en la tiroides. Si el estudio para la estadificación indica que existe enfermedad extratiroidea, el tratamiento debe seguir el protocolo empleado para otras formas de linfoma (cap. 97).

Carcinoma medular de tiroides

El MTC puede ser esporádico o familiar, y representa cerca de 5 a 10% de los cánceres de tiroides. Hay tres formas familiares de MTC: MEN 2A, MEN 2B y MTC familiar sin otras características de MEN (cap. 330). En general, el MTC es más agresivo en el MEN 2B que en el MEN 2A, y el MTC familiar es más agresivo que el MTC esporádico. La elevación de la concentración sérica de calcitonina proporciona un marcador de enfermedad residual o recidivante. En todos los pacientes con MTC está justificado investigar la existencia de mutaciones del gen *RET*, ya que es posible ofrecer consejo genético a las personas con resultados positivos para mutaciones y realizar pruebas genéticas a todos sus familiares.

El tratamiento del MTC es principalmente quirúrgico. A diferencia de los tumores derivados de las células foliculares de la tiroides, estos tumores no captan yodo radiactivo. La radioterapia externa y la quimioterapia pueden ofrecer un efecto paliativo en los pacientes en los que la enfermedad esté avanzada (cap. 330).

Estudio del paciente

Paciente con un nódulo tiroideo

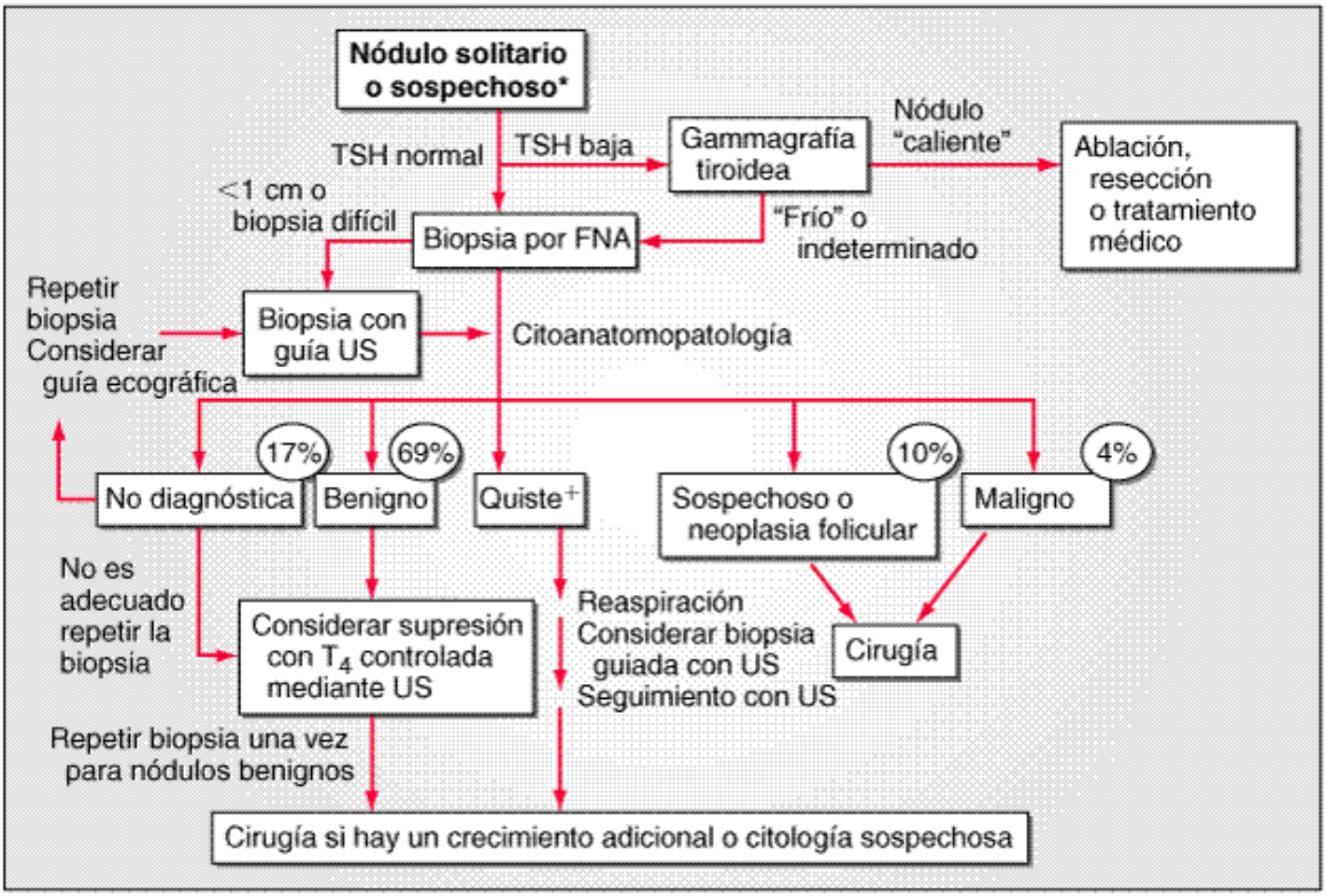
Se encuentran nódulos tiroideos palpables en 5% de los adultos, aunque la prevalencia varía considerablemente en todo el mundo. Dada esta elevada prevalencia, el médico encontrará con frecuencia nódulos tiroideos y deberá identificarlos y evaluarlos. El objetivo primordial de esta evaluación es identificar, de forma rentable, el pequeño subgrupo de pacientes que tienen lesiones malignas.

Como se ha descrito anteriormente, los nódulos son más frecuentes en las regiones con déficit de yodo, en las mujeres y con el envejecimiento. La mayor parte de los nódulos palpables son >1 cm de diámetro, pero la capacidad de percibir un nódulo depende de su localización en la glándula (superficial o profundamente incluido en ella), las características anatómicas del cuello del paciente y la experiencia del examinador. Existen métodos de detección de mayor sensibilidad, como la ecografía tiroidea y los estudios anatomopatológicos, que revelan los nódulos tiroideos en más de 20% de las glándulas. Estos hallazgos han suscitado numerosos debates en torno a la cuestión de cómo detectar los nódulos y cuáles de ellos deben estudiarse con mayor detenimiento. La mayoría de los expertos sigue confiando en la exploración física para detectar los nódulos tiroideos, y reserva la ecografía para vigilar el tamaño del

nódulo y como ayuda para la realización de biopsias de tiroides.

Es importante diferenciar si un paciente presenta un nódulo tiroideo solitario o un nódulo prominente en el contexto de un MNG, dado que la incidencia de neoplasias malignas es más frecuente en los nódulos solitarios. La figura 320-13 incluye una estrategia de evaluación del nódulo solitario. En la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos las pruebas de función tiroidea son normales. No obstante, la función tiroidea debe valorarse determinando el nivel de TSH, que puede estar suprimida por uno o más de los nódulos autónomos. Si la TSH está suprimida, está indicado realizar una gammagrafía con radionúclidos para determinar si el nódulo identificado es "caliente" ya que las lesiones que muestran un aumento de la captación casi nunca son malignas y la FNA no es necesaria. En caso contrario, la biopsia por FNA debe ser el primer paso en la evaluación de un nódulo tiroideo. La FNA tiene una buena sensibilidad y especificidad cuando la realizan médicos familiarizados con este procedimiento y cuando los resultados son interpretados por citoanatomopatólogos expertos. Esta técnica es especialmente precisa para la detección de PTC. La diferenciación entre lesiones foliculares benignas y malignas no siempre es posible utilizando exclusivamente la citología.

FIGURA 320-13.



Estudio del paciente con un nódulo tiroideo. *Existen muchas excepciones a las opciones ofrecidas. En el texto y las referencias pueden encontrarse detalles al respecto. †Un tercio de los nódulos aproximadamente son quísticos o mixtos (quísticos y sólidos). US, ecografía (*ultrasound*); TSH, hormona estimulante de tiroides; FNA, aspiración con aguja fina.

En diversos estudios a gran escala, las biopsias con FNA han proporcionado los siguientes hallazgos:

70% benignas; 10% malignas o posiblemente malignas; y 20% no diagnósticas o material insuficiente para el diagnóstico. La presencia de características típicas de malignidad obliga a realizar cirugía. El diagnóstico de neoplasia folicular también justifica la cirugía, puesto que no es posible diferenciar las lesiones malignas de las benignas en función de la citoanatomopatología o los cortes congelados. El tratamiento de los pacientes con lesiones benignas es variable. Muchos expertos defienden la supresión de la TSH, mientras que otros vigilan el tamaño del nódulo sin supresión. Con cualquiera de estos enfoques, el tamaño del nódulo tiroideo debe monitorizarse, ya sea por palpación o por ecografía. Si el nódulo aumenta de tamaño está indicado repetir la biopsia por FNA y la mayoría de los expertos recomienda realizar una segunda biopsia dos a cinco años después para confirmar el estado benigno del nódulo.

Las biopsias no diagnósticas se deben a numerosos motivos, como la existencia de una reacción fibrótica con relativamente pocas células para la aspiración, una lesión quística en la que los componentes celulares se localizan en el borde del quiste o un nódulo demasiado pequeño para practicar una aspiración precisa. Por estos motivos, la FNA guiada por ecografía es de utilidad cuando se repite la FNA. La ecografía se utiliza cada vez con mayor frecuencia para las biopsias iniciales en un intento de potenciar la localización de los nódulos y la exactitud de la toma de muestras.

La evaluación de un nódulo tiroideo provoca estrés a la mayoría de los pacientes. Aunque no lo verbalicen, les preocupa la posibilidad de que se trate de un cáncer de tiroides. Por lo tanto, vale la pena explicar al paciente los pasos diagnósticos y tranquilizarlo cuando no se encuentre una neoplasia maligna. Cuando se identifique una lesión sospechosa o un cáncer de tiroides, debe explicársele que el pronóstico por lo general es favorable e informarle de las distintas opciones terapéuticas disponibles.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

American Joint Committee on Cancer: *Thyroid Gland: AJCC Cancer Staging Manual*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 59–64

Bartalena L et al: Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. Endocr Rev 21:168, 2000 [PMID: 10782363]

Bianco AC et al: Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr Rev 23:38, 2002 [PMID: 11844744]

Braga M et al: Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 86:4089, 2001 [PMID: 11549630]

Bretz JD, Baker JR: Apoptosis and autoimmune thyroid disease: Following a TRAIL to thyroid destruction? Clin Endocrinol 55:1, 2001 [PMID: 11453945]

Brucker-Davies F et al: Thyrotropin-secreting pituitary tumors: Diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 84:476, 1999

Delange F et al: Iodine deficiency in the world: Where do we stand at the turn of the century? Thyroid 11:5, 2001

DeGroot LJ et al: Thyroid gland (Part III), in *Endocrinology*, 4th ed, LJ DeGroot, JL Jameson (eds). Philadelphia, Saunders, 2000

Gharib H: Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrinol Metab Clin North Am 26:777, 1997 [PMID: 9429860]

Haugen BR et al: A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 84:3877, 1999 [PMID: 10566623]

Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 344:501, 2001 [PMID: 11172193]

Kopp P: Perspective: Genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. Endocrinology 143:2019, 2002 [PMID: 12021164]

Kroll TG et al: PAX8-PPARγ1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma. Science 289:1357, 2000 [PMID: 10958784]

Ladenson PW et al: American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med 160:1573, 2000 [PMID: 10847249]

Larsen PR et al: Thyroid, in *William's Textbook of Endocrinology*, 9th ed, JD Wilson et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1998, pp 389–515

Mandel SJ, Cooper DS: The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. J Clin Endocrinol Metab 86:2354, 2001 [PMID: 11397822]

Martino E et al: The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev 22:240, 2001 [PMID: 11294826]

Mazzaferri EL et al: A concensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 88:1433, 2003 [PMID: 12679418]

McDermott MT, Ridgway EC: Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab 86:4585, 2001 [PMID: 11600507]

Muller AF et al: Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: Recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. Endocr Rev 22:605, 2001 [PMID: 11588143]

Rapoport B, McLachlan SM: Thyroid autoimmunity. J Clin Invest 108:1253, 2001 [PMID: 11696565]

Schwartz KM et al: Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): Long-term outcome. J Clin Endocrinol Metab 87:438, 2002 [PMID: 11836263]

Shen DHY et al: Sodium iodide symporter in health and disease. Thyroid 11:5, 415, 2001

Smallridge RC, Ladenson PW: Hypothyroidism in pregnancy: Consequences to neonatal health. J Clin Endocrinol Metab 86:2349, 2001 [PMID: 11397821]

Wartofsky L: Management of low-risk well differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. Thyroid 12:583, 2002 [PMID: 12193302]

Weetman AP: Graves' disease. N Engl J Med 343:1236, 2000 [PMID: 11071676]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

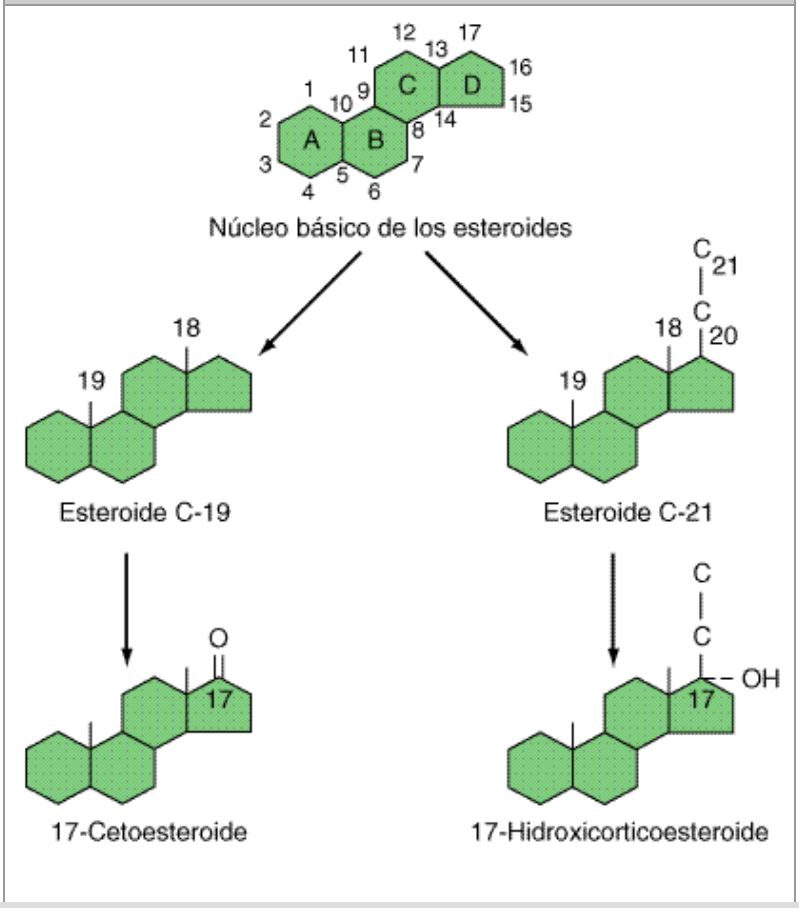
Bioquímica y fisiología

La corteza suprarrenal produce tres clases principales de esteroides: 1) glucocorticoides, 2) mineralocorticoides y 3) andrógenos suprarrenales. En consecuencia, la función suprarrenal normal es importante para regular el metabolismo intermediario y las respuestas inmunitarias a través de los glucocorticoides; la presión arterial, el volumen vascular y los electrólitos por medio de los mineralocorticoides; y las características sexuales secundarias (en el sexo femenino) por la acción de los andrógenos. El eje suprarrenal desempeña un papel importante en la respuesta al estrés, que aumenta rápidamente los niveles de cortisol. Los trastornos suprarrenales comprenden la hiperfunción (síndrome de Cushing) y la hipofunción (insuficiencia suprarrenal), así como diversas anomalías genéticas de la esteroidogénesis.

Nomenclatura de los esteroides

La estructura básica de los esteroides es un núcleo de cinco anillos (fig. 321-1). Los átomos de carbono se numeran sucesivamente, empezando por el anillo A. Los esteroides suprarrenales tienen 19 o 21 átomos de carbono. Los esteroides C_{19} tienen grupos metilo en C-18 y C-19. Los esteroides C_{19} con un grupo cetónico en C-17 se denominan *17-cetoesteroides* y tienen efectos preferentemente androgénicos. Los esteroides C_{21} poseen una cadena lateral de dos carbonos (C-20 y C-21) unida en la posición 17 y grupos metilo en C-18 y C-19. Los esteroides C_{21} con un grupo hidroxilo en posición 17 se denominan *17-hidroxicorticoesteroides.* Los esteroides C_{21} tienen propiedades glucocorticoides o mineralocorticoides.

FIGURA 321-1.

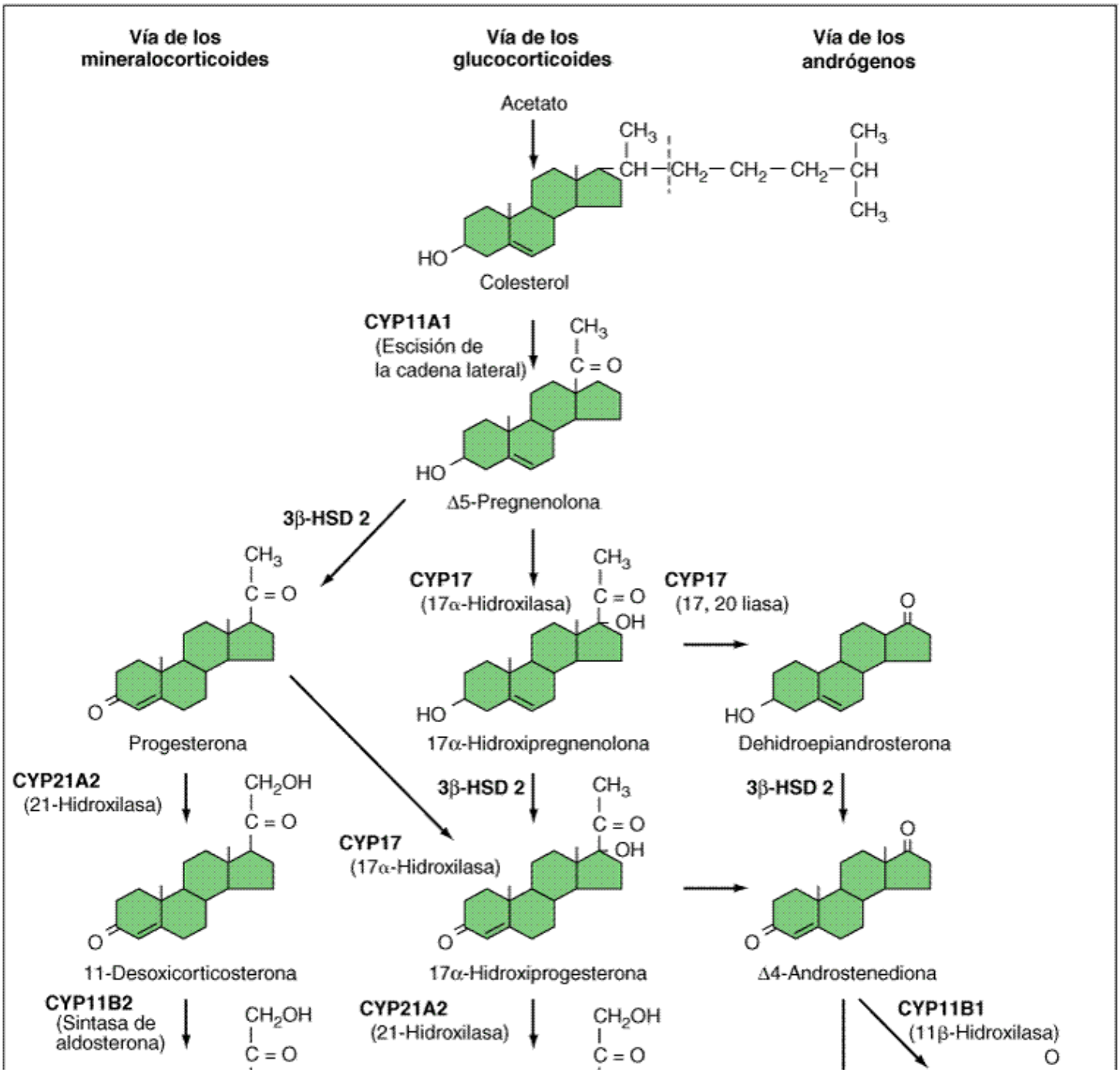


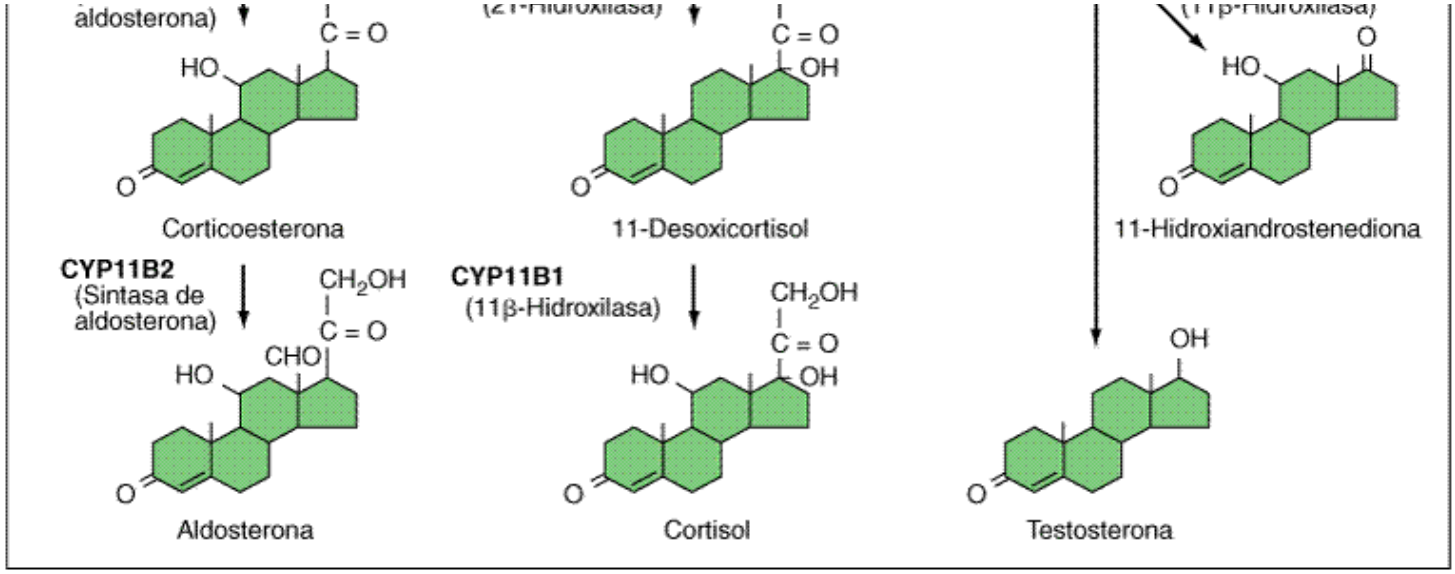
Estructura básica y nomenclatura de los esteroides.

Biosíntesis de los esteroides suprarrenales

El colesterol procedente de la dieta y de la síntesis endógena es el sustrato de la esteroidogénesis. La captación del colesterol por la corteza suprarrenal está mediada por el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoprotein,* LDL). Cuando la corteza suprarrenal es estimulada de forma prolongada por la corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), el número de receptores de LDL aumenta. Las tres vías principales de la biosíntesis de las hormonas suprarrenales conducen a la producción de glucocorticoides (cortisol), mineralocorticoides (aldosterona) y andrógenos suprarrenales (dehidroepiandrosterona). En la suprarrenal existen zonas distintas que sintetizan específicamente estas hormonas (fig. 321-2). Esta distribución por zonas se acompaña de la expresión selectiva de genes que codifican las enzimas peculiares de la formación de cada tipo de esteroides: la sintasa de aldosterona sólo se expresa en condiciones normales en la capa externa (glomerular), mientras que 21-hidroxilasa y 17-hidroxilasa sólo lo hacen en las capas celulares internas (fasciculada reticular), que son los lugares donde se produce la biosíntesis del cortisol y los andrógenos, respectivamente.

FIGURA 321-2.





Biosíntesis de la producción de esteroides suprarrenales: vías principales de los mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos. 3β-HSD, deshidrogenasa de 3β-hidroxiesteroide.

Transporte de los esteroides

El cortisol circula en el plasma como cortisol libre, cortisol unido a las proteínas y metabolitos del cortisol. El *cortisol libre* es una hormona fisiológicamente activa, que no está unida a las proteínas y que, por tanto, puede actuar directamente sobre los tejidos. En condiciones normales, menos de 5% del cortisol circulante se encuentra en estado libre. Sólo el cortisol no unido y sus metabolitos pueden filtrarse en los glomérulos. En los estados caracterizados por hipersecreción de cortisol se eliminan por la orina cantidades elevadas de esteroides libres, porque la fracción de cortisol no unido se eleva en el plasma. En el plasma existen dos sistemas que permiten la unión del cortisol. Uno es la globulina α_2 con gran afinidad y baja capacidad llamada *transcortina* o *globulina fijadora del cortisol (cortisol-binding globulin*, CBG) y la otra es una proteína de gran capacidad y baja afinidad, la *albúmina.* La afinidad de la CBG por el cortisol disminuye en las regiones inflamadas, donde aumenta la concentración local de cortisol libre. Cuando la concentración de cortisol rebasa 700 nmol/L (25 μg/100 ml), parte del exceso de cortisol se une a la albúmina, pero una proporción de cortisol mayor a la usual circula en forma libre. El nivel de CBG aumenta cuando los estrógenos están elevados (p. ej., en el embarazo y al tomar anticonceptivos orales). La elevación de la CBG se acompaña de un ascenso paralelo del *cortisol unido a las proteínas*, lo que se traduce en una elevación de la concentración de cortisol total en el plasma. Sin embargo, probablemente el cortisol libre sigue siendo normal, y no existen manifestaciones de exceso de glucocorticoides. La mayor parte de los análogos sintéticos de los glucocorticoides se unen menos a la CBG (70% de unión, aproximadamente). Esto puede explicar la tendencia de algunos análogos sintéticos a producir efectos cushingoides con dosis bajas. Los *metabolitos del cortisol* son biológicamente inactivos y sólo se unen muy poco a las proteínas del plasma.

La aldosterona se une a las proteínas en menor grado que el cortisol y un ultrafiltrado del plasma contiene hasta 50% de la concentración de la aldosterona circulante.

Metabolismo y eliminación de los esteroides

Glucocorticoides

La secreción diaria de glucocorticoides oscila entre 40 y 80 μmol (15 y 30 mg; 8 a 10 mg/m^2), con un pronunciado ciclo circadiano. La concentración de cortisol en plasma está determinada por la velocidad de secreción, inactivación y eliminación del cortisol libre. El hígado es el principal órgano responsable de la inactivación de los esteroides. Una enzima reguladora fundamental del metabolismo del cortisol es la deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide (*11 β-hydroxysteroid dehydrogenase*, 11β-HSD). Ésta se presenta en dos isoformas: la 11β-HSD I se expresa fundamentalmente en el hígado y actúa como una reductasa, convirtiendo la cortisona inactiva en cortisol, el glucocorticoide activo; la isoforma 11β-HSD II se expresa en algunos tejidos y convierte el cortisol en el metabolito inactivo cortisona. Las mutaciones en el gen *11BHSD1* se acompañan

de recambio rápido de cortisol, con la consecuente activación del eje, hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (*hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) y producción excesiva de andrógenos suprarrenales en la mujer. En modelos animales, la expresión epiploica excesiva de 11β-HSD I incrementa la producción local de glucocorticoides y se acompaña de obesidad central y resistencia a la insulina. En el hipertiroidismo, la reacción oxidante de la 11β-HSD I se encuentra elevada. Las mutaciones en el gen *11BHSD2* producen el síndrome de *exceso aparente de mineralocorticoides*, que refleja inactivación renal insuficiente del cortisol y favorece que éste active de manera inapropiada al receptor de mineralocorticoides (véase más adelante en este capítulo).

Mineralocorticoides

En individuos que tienen ingestión normal de sal, la secreción diaria promedio de aldosterona varía entre 0.1 y 0.7 μmol (50 y 250 μg). Durante un solo paso por el hígado, más de 75% de la aldosterona circulante se inactiva por conjugación con ácido glucurónico. Sin embargo, bajo ciertas situaciones, como en caso de insuficiencia congestiva, la cantidad inactivada disminuye.

Andrógenos suprarrenales

El principal andrógeno secretado por la suprarenal es la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su éster de ácido sulfúrico (DHEAS). Cada día se secretan de 15 a 30 mg de estos compuestos, además de menores cantidades de androstenediona, 11β-hidroxiandrostenediona y testosterona. La DHEA es el principal precursor de los 17-cetoesteroides urinarios. Dos tercios de los 17-cetoesteroides de la orina del varón proceden de metabolitos suprarrenales y el tercio restante de los andrógenos testiculares. En la mujer, casi todos los 17-cetoesteroides urinarios proceden de la glándula suprarrenal.

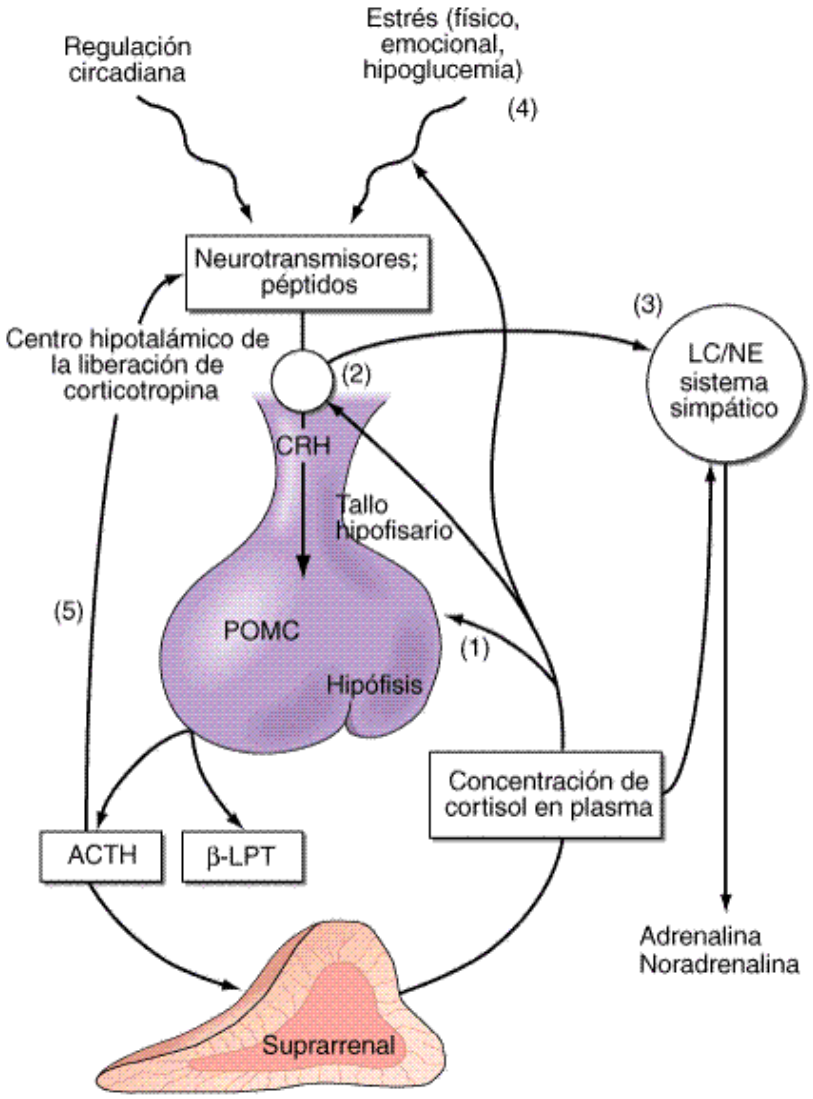
Los esteroides atraviesan pasivamente por difusión la membrana celular y se unen a los receptores intracelulares (cap. 317). Los glucocorticoides y los mineralocorticoides se unen casi con la misma afinidad al receptor de mineralocorticoides (*mineralocorticoid receptor*, MR). Sin embargo, sólo los glucocorticoides se unen al receptor de glucocorticoides (*glucocorticoid receptor*, GR). Después de unirse al receptor, el complejo esteroide-receptor se traslada al núcleo celular, donde se une a lugares específicos situados en los genes regulados por los esteroides, modificando los niveles de transcripción. Algunas acciones de los glucocorticoides, por ejemplo los efectos antiinflamatorios, tienen lugar a través de la inhibición, mediada por el GR, de otros factores de transcripción como la proteína activadora 1 (*activating protein-1*, AP-1) o el factor nuclear kappa B (*nuclear factor kappa B*, NFκB). En condiciones normales, estas sustancias estimulan la actividad de diversos genes de citocinas. Como el cortisol se une al receptor de los mineralocorticoides con la misma afinidad que la aldosterona, la especificidad de los mineralocorticoides se obtiene por la transformación metabólica local del cortisol que pasa a formar el compuesto inactivo cortisona por acción de la 11β-HSD II. Los efectos de tipo glucocorticoide que producen otros esteroides, como la progesterona en dosis altas, guardan relación con sus relativas afinidades de unión por el receptor de los glucocorticoides. Los defectos hereditarios del GR producen cuadros de resistencia a los glucocorticoides. Las personas que tienen defectos del receptor de glucocorticoides muestran niveles altos de cortisol pero sin signos de hipercortisolismo.

Fisiología de la acth

La ACTH (corticotropina) y algunos otros péptidos (lipotropinas, endorfinas y hormonas estimulantes de melanocitos) se forman a partir de una molécula precursora de mayor tamaño (peso molecular de 31 000): la proopiomelanocortina (POMC) (cap. 318). La POMC se forma en diversos tejidos, como el cerebro, los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis, y los linfocitos. El conjunto de péptidos realmente secretado depende del tejido donde se forma. En el lóbulo anterior de la hipófisis, la ACTH, un péptido de 39 aminoácidos, es sintetizada y almacenada en las células basófilas. El fragmento *N*-terminal de 18 aminoácidos de la ACTH tiene plena actividad biológica y los fragmentos *N*-terminales más cortos sólo tienen una potencia biológica parcial. La liberación de ACTH y de los péptidos afines por el lóbulo anterior de la hipófisis está regulada por un péptido de 41 aminoácidos, la hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), producida por las células de la eminencia media del hipotálamo (fig. 321-3). La urocortina, un neuropéptido emparentado con la CRH, imita muchos de los efectos centrales de ésta (p. ej., supresión del apetito, ansiedad), pero se ignora

su papel en la regulación de la ACTH. Algunos péptidos afines como la lipotropina beta (β-LPT) se liberan en concentraciones equimolares con la ACTH, lo que sugiere que ambas se escinden enzimáticamente del precursor POMC antes o durante el proceso de secreción. No obstante, dependiendo de la naturaleza del estímulo, los niveles de endorfinas beta pueden guardar relación o no con los niveles circulantes de corticotropina (hormona adrenocorticotrópica).

FIGURA 321-3.

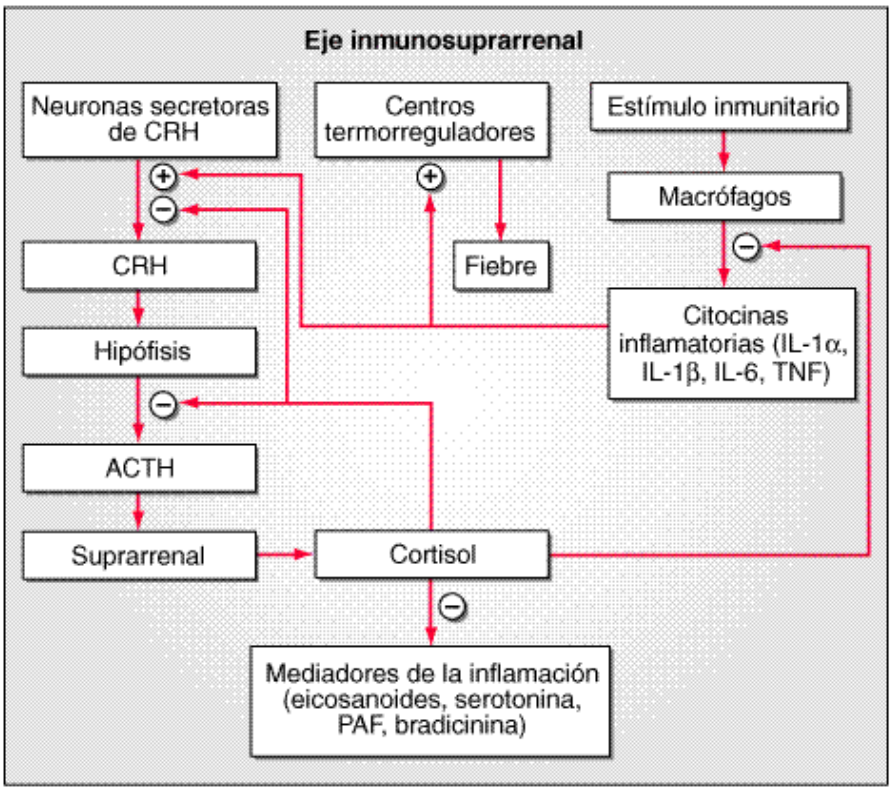


Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Los sitios principales de la regulación por retroalimentación del cortisol en plasma se encuentran en la hipófisis (1) y en el centro hipotalámico de liberación de corticotropina (2). La regulación por retroalimentación del cortisol en plasma se produce también en el locus coeruleus/sistema simpático (3) y puede incluir también a centros nerviosos superiores (4). También puede existir un circuito de retroalimentación corto que consiste en la inhibición de la CRH por la ACTH (5). Los neurotransmisores hipotalámicos influyen en la liberación de CRH; los sistemas serotoninérgico y colinérgico estimulan la secreción de CRH y ACTH; es probable que los agonistas adrenérgicos alfa y el ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid,* GABA) inhiban la liberación de CRH. Los péptidos opiáceos endorfina beta y encefalina inhiben la secreción de CRH y ACTH, y la vasopresina y la angiotensina II la aumentan. CRH, hormona liberadora de corticotropina; β-LPT, lipotropina beta; POMC, proopiomelanocortina; LC, locus coeruleus; NE, noradrenalina (*norepinephrine*).

Los principales factores que regulan la liberación de ACTH son la CRH, la concentración de cortisol libre en plasma, el estrés y el ciclo sueño-vigilia (fig. 321-3). El nivel de ACTH en plasma varía en el día como consecuencia de la secreción pulsátil, y sigue un ritmo circadiano, con un máximo inmediatamente antes de despertarse y su nadir antes de acostarse. Si se adopta un ciclo sueño-vigilia distinto, el patrón se modifica en unos días, hasta acomodarse a él. Los niveles de ACTH y cortisol también aumentan al comer. El estrés (p. ej., pirógenos, intervenciones quirúrgicas, hipoglucemia, ejercicio y trastornos emocionales intensos) producen la liberación de CRH y de arginina-vasopresina (AVP), además de activar el sistema nervioso simpático.

Estos cambios, a su vez, potencian la liberación de ACTH, actuando juntos o por separado. Por ejemplo, la liberación de AVP actúa sinérgicamente con la CRH incrementando la secreción de ACTH; la CRH estimula también al locus coeruleus y el sistema simpático. La secreción de ACTH debida al estrés anula la periodicidad circadiana de los niveles de ACTH pero es inhibida por la administración previa de glucocorticoides en dosis altas. La CRH regula el ritmo circadiano normal pulsátil de liberación de la ACTH; este mecanismo se conoce con el nombre de ciclo de autorregulación abierto. A su vez, los neurotransmisores hipotalámicos, entre ellos los de las vías serotoninérgica y colinérgica, afectan la secreción de CRH. El sistema inmunitario también influye sobre el eje HPA (fig. 321-4). Por ejemplo, las citocinas inflamatorias [factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa, interleucina (IL) 1α, IL-1β e IL-6] producidas por los monocitos incrementan la liberación de ACTH al estimular la secreción de CRH, AVP o ambas. Por último, la concentración de cortisol libre en el plasma regula la secreción de ACTH porque disminuye la capacidad de reacción de las células corticotrópicas hipofisarias a la CRH; los glucocorticoides también inhiben la reacción del mRNA de la POMC a la CRH. Además, inhiben al *locus coeruleus*, al sistema simpático y la liberación de CRH. El último servomecanismo establece la primacía del cortisol en el control de la secreción de ACTH. La supresión de esta última función que provoca atrofia corticosuprarrenal después del tratamiento *prolongado* con glucocorticoides se debe, primordialmente, a la supresión de la liberación hipotalámica de CRH; la administración de CRH exógena en estas últimas circunstancias produce un incremento de la concentración plasmática de ACTH. El cortisol ejerce también efectos de retroalimentación sobre los centros encefálicos superiores (hipocampo, sistema reticular y *septum*) y, quizá, la corteza supra-renal (fig. 321-4).

FIGURA 321-4.



Eje inmunosuprarrenal. El cortisol tiene propiedades antiinflamatorias, entre ellas: efectos en la microcirculación, las acciones celulares, la supresión de las citocinas de la inflamación (el llamado eje inmunosuprarrenal). Un estrés como la sepsis aumenta la secreción suprarrenal, mientras que el cortisol inhibe la respuesta inmunitaria a través de este sistema. −, inhibición; +, estimulación; CRH, hormona liberadora de corticotropina; ACTH, corticotropina; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral; PAF, factor de activación plaquetaria (*platelet activating factor*).

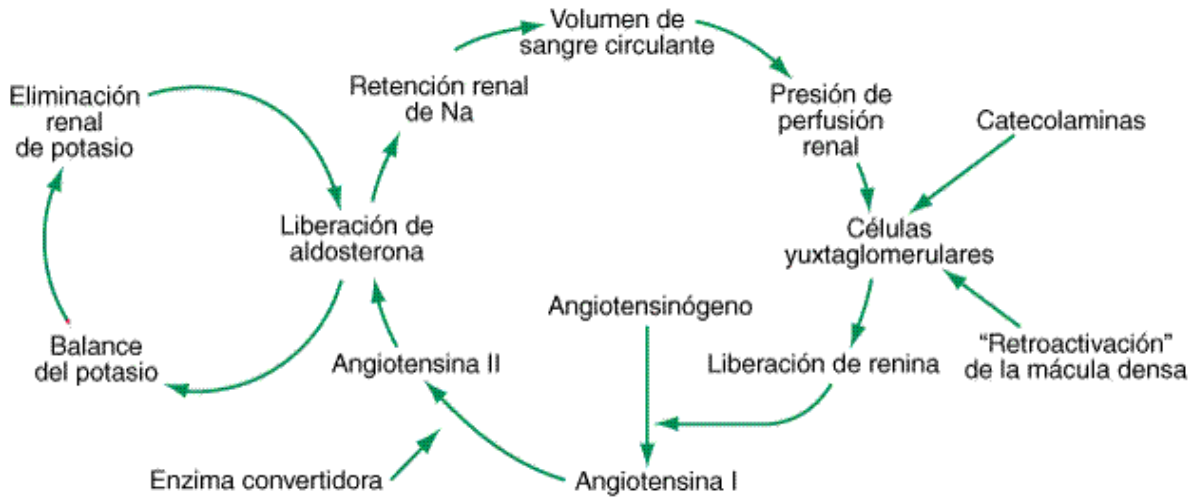
La vida media biológica de la ACTH en la circulación es menor a 10 min. La acción de la ACTH también es rápida; unos minutos después de ser liberada, la concentración de esteroides se eleva en la sangre venosa de las suprarrenales. La ACTH estimula la esteroidogénesis activando la adenilciclasa unida a la membrana. El 3',5'-monofosfato de adenosina ([*adenosine monophosphate*, AMP]) cíclico activa, a su vez, a las cinasas de

proteína que fosforilan a las proteínas que estimulan la biosíntesis de los esteroides.

Fisiología del sistema renina-angiotensina

La renina es una enzima proteolítica que se forma y almacena en las granulaciones de las células yuxtaglomerulares que rodean las arteriolas aferentes de los glomérulos renales. La renina actúa sobre su principal sustrato, el angiotensinógeno (una globulina α_2 circulante elaborada en el hígado), para formar la angiotensina I, un decapéptido (fig. 321-5). Seguidamente, la angiotensina I se somete a la acción de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) que se encuentra en muchos tejidos (especialmente en el endotelio de los vasos pulmonares) y se transforma en un octapéptido, la angiotensina II, después de perder los dos aminoácidos C-terminales. La angiotensina II es un potente vasopresor y actúa directamente sobre la musculatura de fibra lisa arteriolar. Además, la angiotensina II estimula la producción de aldosterona por la zona glomerular de la corteza suprarrenal; el heptapéptido angiotensina III también es capaz de estimular la formación de aldosterona. Las dos clases principales de receptores de angiotensina se denominan *AT1* y *AT2*; el receptor AT1 puede encontrarse en dos formas: alfa y beta. La mayor parte de los efectos de las angiotensinas II y III están mediados por el receptor AT1. Las angiotensinasas destruyen rápidamente a la angiotensina II (vida media aproximada de 1 min), mientras que la vida media de la renina es más larga (10 a 20 min). Además de la renina-angiotensina circulante, hay muchos tejidos que tienen un sistema renina-angiotensina local y son capaces de formar angiotensina II. Entre ellos están el útero, la placenta, el tejido vascular, el corazón, el cerebro y, especialmente, la corteza suprarrenal y el riñón. Aunque no se conoce bien el papel de la angiotensina II elaborada localmente, es posible que intervenga en el crecimiento y en la regulación de la función de la corteza suprarrenal y de la musculatura lisa de los vasos.

FIGURA 321-5.



La interrelación de los circuitos de retroalimentación del volumen y el potasio con la secreción de aldosterona. La integración de las señales de cada uno de los circuitos determina el nivel de secreción de aldosterona.

La liberación de renina por el riñón refleja los efectos que en conjunto producen cuatro factores interdependientes. Las *células yuxtaglomerulares*, que son elementos mioepiteliales especializados que se encuentran formando un manguito alrededor de las arteriolas aferentes, actúan como sensores o transductores de presión en miniatura, y detectan la presión de perfusión renal y los correspondientes cambios que experimentan las presiones de perfusión en las arteriolas aferentes. Por ejemplo, si desciende el volumen de sangre circulante, disminuye paralelamente la presión de perfusión renal y, por tanto, la presión en las arteriolas aferentes (fig. 321-5). Este cambio es percibido por las células yuxtaglomerulares como una distensión insuficiente de las paredes de las arteriolas aferentes y, en respuesta, liberan más renina a la circulación renal. Con ello se forma angiotensina I, que se convierte en angiotensina II en el riñón y otros tejidos gracias a la enzima convertidora. La angiotensina II actúa sobre la homeostasis del sodio de dos maneras: modifica el flujo sanguíneo renal para mantener constante la filtración glomerular, cambiando por lo tanto la fracción de filtración de sodio, y estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La

elevación de los niveles de aldosterona en plasma aumenta la retención de sodio y esto produce una expansión del volumen del líquido extracelular, lo cual a su vez amortigua la señal para que se inicie la liberación de renina. De esta manera, el sistema renina-angiotensina-aldosterona regula el volumen de los líquidos corporales modificando la hemodinámica renal y el transporte tubular del sodio.

Un segundo mecanismo de control para la liberación de renina está centrado en las *células de la mácula densa*, que constituyen un grupo de células epiteliales del túbulo contorneado distal situadas directamente frente a las células yuxtaglomerulares. Pueden funcionar como quimiorreceptores, que vigilan la carga de sodio (o cloruro) presentada al túbulo distal. Cuando aumenta la cantidad de sodio filtrado que llega a la mácula densa, se envía una señal para que las células yuxtaglomerulares disminuyan la liberación de renina, regulando así la filtración glomerular y la carga de sodio filtrado.

El *sistema nervioso simpático* regula la liberación de renina en respuesta al bipedismo. El mecanismo consiste bien en un efecto directo sobre las células yuxtaglomerulares para que aumenten la actividad de la adenilciclasa, o bien en un efecto indirecto sobre estas células o las de la mácula densa a través de la vasoconstricción de la arteriola aferente.

Finalmente, hay factores circulantes que influyen en la liberación de renina. Cuando aumenta la ingestión de potasio disminuye la liberación de renina, y lo contrario ocurre al disminuir la ingestión de potasio. No se conoce bien la importancia de estos efectos. La *angiotensina II* inhibe la liberación de renina por retroalimentación negativa, efecto que es independiente de los cambios en el flujo sanguíneo, la presión arterial o la secreción de aldosterona. Los *péptidos auriculares natriuréticos* también inhiben la liberación de renina. Por tanto, en la regulación de la liberación de renina intervienen mecanismos *intrarrenales* (receptor de presión y mácula densa) y *extrarrenales* (sistema nervioso simpático, potasio, angiotensina, etc.). El mantenimiento de los niveles de renina en estado de equilibrio constante se consigue gracias a la acción de todos estos factores; por lo general predominan los mecanismos intrarrenales.

Fisiología de los glucocorticoides

La separación de los esteroides suprarrenales en glucocorticoides y mineralocorticoides es arbitraria, porque la mayor parte de los glucocorticoides tiene algunas propiedades parecidas a las de los mineralocorticoides. El término descriptivo de *glucocorticoides* se emplea para referirse a los esteroides suprarrenales que intervienen preferentemente en el metabolismo intermediario. En general, sus acciones están orientadas a facilitar la producción de glucosa, el combustible de alta energía, reduciendo el resto de las actividades metabólicas que no participan en este proceso. Sin embargo, la activación sostenida tiene como consecuencia un estado fisiopatológico llamado síndrome de Cushing. El principal glucocorticoide es el cortisol (hidrocortisona). La acción de los glucocorticoides sobre el metabolismo intermediario está mediada por el receptor de los glucocorticoides. Los efectos fisiológicos de estos esteroides son la regulación del metabolismo de las proteínas, los carbohidratos, los lípidos y los ácidos nucleicos. Los glucocorticoides aumentan las concentraciones de glucosa en sangre pues actúan como antagonistas de la insulina e inhiben su liberación, con la consiguiente disminución en la captación de glucosa por los tejidos; esto favorece la síntesis de glucosa (gluconeogénesis) en el hígado y aumenta la cantidad de glucógeno en este órgano. Las acciones sobre el metabolismo de las proteínas son, principalmente, de tipo catabólico pues aumentan la degradación de las proteínas y la eliminación de nitrógeno. Estas acciones reflejan, en gran parte, la movilización de los aminoácidos destinados a la glucogénesis que proceden de las estructuras periféricas de sostén, como hueso, músculo, piel y tejido conectivo, y que obedece a la degradación de las proteínas y a la inhibición de su síntesis, así como a la captación de aminoácidos. La hiper-aminoacidemia también favorece la gluconeogénesis al estimular la liberación de glucagon. Los glucocorticoides actúan directamente sobre el hígado, donde estimulan la síntesis de algunas enzimas como la aminotransferasa de tirosina y la pirrolasa de triptófano. Los glucocorticoides regulan la movilización de los ácidos grasos al potenciar la activación de la lipasa celular a través de las hormonas movilizadoras de lípidos (p. ej., las catecolaminas y los péptidos hipofisarios).

Las acciones del cortisol sobre las proteínas y el tejido adiposo son diferentes en las distintas partes del cuerpo.

Por ejemplo, el cortisol en dosis farmacológicas puede agotar la matriz proteínica de la columna vertebral (hueso trabecular), pero los huesos largos (formados principalmente por hueso compacto) casi no son afectados; de igual modo, la masa de tejido adiposo disminuye en las partes periféricas del cuerpo, al tiempo que aumentan la grasa abdominal e interescapular.

Los glucocorticoides tienen propiedades antiinflamatorias que probablemente estén relacionadas con sus efectos sobre la microcirculación y la inhibición de las citocinas de la inflamación. En este sentido, regulan las respuestas inmunitarias a través del llamado eje inmunosuprarrenal (fig. 321-4). Este "circuito" es uno de los mecanismos por los que una agresión, como la sepsis, aumenta la secreción de hormonas suprarrenales, y la elevación del cortisol inhibe a su vez la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, el cortisol mantiene la reactividad vascular ante los vasoconstrictores circulantes y se opone al aumento de la permeabilidad capilar durante la inflamación aguda. La leucocitosis producida por los glucocorticoides refleja tanto la liberación a la sangre de leucocitos maduros por la médula ósea, como la inhibición de su salida a través de la pared capilar. Los glucocorticoides disminuyen los eosinófilos circulantes y las células del tejido linfoide, concretamente las células T, al redistribuirlas desde la circulación hacia otros compartimientos. Por tanto, el cortisol altera la inmunidad celular. Los glucocorticoides también inhiben la formación y la acción de los mediadores de la inflamación, como las linfocinas y las prostaglandinas e inhiben la producción y la acción del interferón elaborado normalmente por los linfocitos T, y la formación de IL-1 e IL-6 por los macrófagos. La acción antipirética de estos esteroides puede explicarse por sus efectos sobre la IL-1, que parece ser un pirógeno endógeno (cap. 16). Los glucocorticoides también inhiben la producción del factor de crecimiento de células T (IL-2) por los linfocitos T, invierten la activación de los macrófagos y contrarrestan al factor inhibidor de la migración (*migration-inhibiting factor*, MIF*)* disminuyendo la adherencia de los macrófagos al endotelio vascular. También inhiben la producción de prostaglandinas y leucotrienos al inhibir la acción de la fosfolipasa A_2, lo que impide la liberación de ácido araquidónico a partir de fosfolípidos. Finalmente, los glucocorticoides inhiben la formación de bradicinina y sus efectos inflamatorios, del factor activador de las plaquetas y de la serotonina. Es probable que sólo las dosis farmacológicas de glucocorticoides disminuyan la formación de anticuerpos y estabilicen las membranas lisosómicas, efecto este último que impide la liberación de las hidrolasas ácidas.

Las concentraciones de cortisol varían en cuestión de minutos en respuesta al estrés, sea físico (traumatismos, cirugía, ejercicio), psicológico (ansiedad, depresión) o fisiológico (hipoglucemia, fiebre). No se conocen bien las razones por las que la elevación de los glucocorticoides protege al organismo frente al estrés, pero cuando hay déficit de glucocorticoides, estas situaciones pueden causar hipotensión, choque y la muerte. Por consiguiente, es necesario aumentar la dosis de glucocorticoides en los pacientes con insuficiencia suprarrenal y algún factor de estrés.

El cortisol tiene efectos importantes sobre el agua corporal. Ayuda a regular el volumen de líquido extracelular retrasando el paso del agua al interior de las células y favoreciendo la eliminación renal de agua, efecto este último que se produce por inhibición de la secreción de vasopresina, por aumento de la filtración glomerular y por acción directa sobre el túbulo renal. El resultado es que se evita la intoxicación hídrica, pues aumenta la eliminación de agua exenta de solutos. Los glucocorticoides también tienen propiedades mineralocorticoides débiles y, en dosis altas, favorecen la reabsorción tubular del sodio y aumentan la eliminación urinaria de potasio. Además, estos esteroides influyen en el comportamiento; existen trastornos emocionales provocados por exceso o por defecto de cortisol. Por último, el cortisol inhibe la secreción de la POMC hipofisaria y sus derivados peptídicos (ACTH, endorfina beta y lipotropina beta) y la liberación de vasopresina y de la CRH por el hipotálamo.

Fisiología de los mineralocorticoides

Los mineralocorticoides modifican las funciones de dos clases de células: epiteliales y no epiteliales.

Efectos sobre los epitelios

De manera clásica, los mineralocorticoides se consideran reguladores de primera importancia del volumen del

líquido extracelular y son los determinantes mayores del metabolismo del potasio. Estos efectos son mediados por la fijación de aldosterona al receptor de mineralocorticoides (MR) en las células epiteliales, en particular a las células principales del conducto colector cortical renal. A causa de su gradiente electroquímico, el sodio ingresa pasivamente en estas células desde la orina por los canales de sodio epiteliales localizados sobre la membrana luminal, y es expulsado activamente de la célula por la trifosfatasa de adenosina activada por Na/K-trifosfatasa de adenosina (ATPasa) ("bomba de sodio") localizada sobre la membrana basolateral. La bomba de sodio proporciona, además, la fuerza propulsora para sacar el potasio hacia la orina por canales luminales selectivos de potasio, una vez más con la ayuda del gradiente electroquímico para este ion de las células. La aldosterona estimula estos tres procesos al incrementar directamente la expresión génica (para la bomba del sodio y los canales del potasio), o a través de un complejo proceso (para los canales epiteliales del sodio) que aumentan tanto el número como la actividad de los canales del sodio. El agua sigue de manera pasiva al sodio transportado, con lo que se amplían los volúmenes intravascular y extravascular.

Como la concentración de hidrogeniones es mayor en la luz que en las células, también hay una secreción activa de estos iones. Los mineralocorticoides actúan además sobre el epitelio de los conductos salivales, glándulas sudoríparas y tubo digestivo, produciendo reabsorción del sodio que se intercambia con el potasio.

Cuando se administra aldosterona a una persona normal, al principio hay un período de retención de sodio que va seguido de natriuresis, y al cabo de tres a cinco días se restablece el equilibrio del sodio. Como consecuencia de ello no aparecen edemas. Este proceso se denomina *fenómeno de escape* e indica que los túbulos renales "escapan" de la acción retenedora de sodio de la aldosterona. Los factores hemodinámicos renales pueden desempeñar en esto un papel importante, pero también existe un aumento de la concentración del péptido auricular natriurético. Sin embargo, es importante tener en cuenta que no hay fenómeno de escape del efecto de pérdida de potasio producida por los mineralocorticoides.

Efectos sobre las células no epiteliales

Se ha identificado al MR en diversas células no epiteliales, como neuronas cerebrales, miocitos, células endoteliales y células de músculo liso vascular. En estas células las acciones de la aldosterona difieren de las que tienen las células epiteliales:

1. No modifican la homeostasia de sodio y potasio.
2. Los grupos de genes regulados difieren, aunque se conocen solamente unos cuantos; por ejemplo, en las células no epiteliales, la aldosterona modifica la expresión de diversos genes de colágena y de otros que controlan los factores del crecimiento hístico, como el factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor*, TGF)-β y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*, PAI-1).
3. En algunos de estos tejidos (p. ej., miocárdico y cerebral) el MR no se encuentra protegido por la enzima 11β-HSD II. Por este motivo, es probable que sea el cortisol el que activa al MR, y no la aldosterona. En otros tejidos (p. ej., los de los vasos sanguíneos), la enzima 11β-HSD II se expresa de una manera semejante a lo que ocurre en el riñón. Por este motivo, es la aldosterona la que está activando al receptor de mineralocorticoides.
4. Algunos efectos sobre las células no epiteliales pueden producirse por mecanismos no genómicos. Estas acciones son demasiado rápidas para considerarse genómicas, pues ocurren en plazo de 1 a 2 min y llegan a su máximo en los 5 a 10 min siguientes, lo que sugiere que son secundarias a la activación de un receptor situado sobre la superficie celular. Sin embargo, no se ha identificado MR alguno sobre esta superficie, lo que plantea la posibilidad de que sea el mismo MR el que está mediando los efectos tanto genómico como no genómico. Se han descrito también efectos no genómicos rápidos de otros esteroides como estradiol, progesterona, tirosina y vitamina D.
5. Algunos de estos tejidos (miocárdico y vascular) pueden producir también aldosterona, aunque esta teoría es motivo de controversias.

Regulación de la secreción de aldosterona

Son tres los mecanismos primarios encargados del control de la secreción suprarrenal de aldosterona: sistema de renina y angiotensina, potasio y ACTH (cuadro 321-1). No está claro si estos son también los mecanismos reguladores primarios que modifican la producción no suprarrenal. El sistema de renina y

angiotensina controla el volumen del líquido extracelular mediante regulación de la secreción de aldosterona (fig. 321-5). En efecto, el sistema de renina y angiotensina conserva constante el volumen de la sangre circulante al des-encadenar la retención de sodio inducida por aldosterona durante la deficiencia de volumen y al disminuir la retención de sodio dependiente de la aldosterona cuando el volumen es amplio. Se cuenta con numerosas pruebas que indican que algunos tejidos, además del renal, producen angiotensina II y podrían participar en la regulación de la secreción de aldosterona por vías suprarrenales o extrasuprarrenales. Es intrigante que la propia corteza suprarrenal es capaz de sintetizar angiotensina II. Prácticamente no se ha identificado función alguna de la producción extrarrenal de angiotensina II en la fisiología normal. Sin embargo, el sistema hístico de renina y angiotensina se activa dentro del útero como reacción al crecimiento y al desarrollo, y durante la vida extrauterina como reacción a las lesiones.

Cuadro 321-1. Factores que regulan la biosíntesis de la aldosterona

Factor	Efecto
Sistema renina-angiotensina	Estimulación
Ion sodio	Inhibición (¿fisiológica?)
Ion potasio	Estimulación
Neurotransmisores	
Dopamina	Inhibición
Serotonina	Estimulación
Hormonas hipofisarias	
ACTH	Estimulación
Otras hormonas hipofisarias que no sean ACTH (p. ej., hormona del crecimiento)	Permisivo (como respuesta óptima a la restricción de sodio)
Endorfina beta	Estimulación
Hormona estimulante de los melanocitos gamma	Permisivo
Péptido natriurético auricular	Inhibición
Factores afines a la ouabaína	Inhibición
Endotelina	Estimulación

Nota: ACTH, corticotropina.

El ion potasio estimula directamente la secreción de aldosterona independientemente del sistema renina-angiotensina circulante, al que suprime (fig. 321-5). Además de su efecto directo, también modifica la secreción de aldosterona de forma indirecta activando el sistema local de renina-angiotensina en la zona glomerular de la suprarrenal. Este efecto puede ser bloqueado por los inhibidores de la ACE, que reducen la síntesis local de angiotensina II y disminuyen la respuesta aguda de la aldosterona al potasio. Una elevación del potasio de sólo 0.1 mmol/L en determinadas circunstancias aumenta los niveles plasmáticos de aldosterona. La sobrecarga oral de potasio aumenta la secreción, los niveles plasmáticos y la excreción de aldosterona.

La ACTH en cantidades fisiológicas estimula rápidamente la secreción de aldosterona, pero este efecto no se mantiene a menos que la ACTH se administre de forma pulsátil. La mayor parte de los estudios conceden sólo un papel muy secundario a la ACTH en la regulación de la aldosterona. Por ejemplo, las personas sometidas a tratamiento con glucocorticoides en dosis altas y con una supuesta inhibición completa de la ACTH muestran secreción normal de aldosterona en respuesta a la restricción de sodio.

La ingestión previa de sodio y potasio puede alterar la magnitud de la secreción de aldosterona que se produce tras un estímulo brusco sobre dicha hormona. Esto se debe al cambio que sufre la sintasa de aldosterona. Al aumentar la ingestión de potasio o disminuir la de sodio las células de la zona glomerular se vuelven más sensibles al estímulo de la ACTH, la angiotensina II y el potasio.

Los neurotransmisores (dopamina y serotonina) y algunos péptidos, como el péptido auricular natriurético,

la hormona estimulante de los melanocitos gamma (*gamma-melanocyte-stimulating hormone,* ϒ-MSH) y la endorfina beta participan también en la regulación de la secreción de aldosterona (cuadro 321-1). Por tanto, en la regulación de la secreción de aldosterona intervienen factores estimulantes e inhibidores.

Fisiología de los andrógenos

Los andrógenos regulan los caracteres sexuales secundarios del varón y pueden producir síntomas de virilización en la mujer (cap. 44). Los efectos de los andrógenos suprarrenales son mínimos en los varones, cuyos caracteres sexuales secundarios son determinados predominantemente por los esteroides gonadales (testosterona). Sin embargo, en el sexo femenino varios efectos de tipo androgénico, por ejemplo el vello sexual, son mediados en gran medida por andrógenos suprarrenales. Los principales andrógenos suprarrenales son la deshidroepiandrosterona (DHEA), la androstenediona y la 11-hidroxiandrostenediona. La DHEA y la androstenediona son andrógenos débiles y actúan convirtiéndose en un potente andrógeno, la testosterona, en los tejidos extraglandulares; también tiene efectos poco conocidos sobre el sistema inmunitario y el aparato cardiovascular. La formación de andrógenos por la suprarrenal está regulada por la ACTH, no por las gonadotropinas. Por consiguiente, los andrógenos suprarrenales se inhiben al administrar glucocorticoides exógenos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudios de laboratorio de la función corticosuprarrenal

Se parte de la base de que las determinaciones en sangre u orina de un determinado esteroide indican la tasa de *secreción* de ese esteroide por la suprarrenal. Sin embargo, los valores de la *eliminación* urinaria puede que no reflejen la verdadera tasa de secreción si la muestra no fue recogida de manera correcta o si existe una alteración en el metabolismo. Los niveles en plasma sólo revelan la cantidad de la secreción en el momento de la medición. La concentración en plasma (*plasma level*, PL) depende de dos factores: la tasa de secreción (*secretion rate*, SR) de la hormona y la velocidad de su transformación metabólica, o tasa de depuración metabólica (*metabolic clearance rate*, MCR). Estos tres factores están relacionados de la siguiente forma:

$$PL = \frac{SR}{MCR} \text{ o bien, } \quad SR = MCR \times PL$$

Concentraciones en sangre

Péptidos

Los niveles en plasma de ACTH y de angiotensina II se pueden medir con técnicas de inmunoanálisis. La secreción basal de ACTH ofrece un ritmo circadiano, con niveles menores al comienzo de la tarde que por la mañana. Sin embargo, la secreción de ACTH es pulsátil, con lo cual, a este ritmo circadiano se superponen fluctuaciones rápidas. Los niveles de angiotensina II también muestran variaciones diurnas y además dependen de la ingestión de sodio, de potasio y de la posición del cuerpo. El bipedismo y la restricción de sodio elevan los niveles de angiotensina II.

La mayoría de las determinaciones clínicas del sistema renina-angiotensina consisten, sin embargo, en determinar la *actividad plasmática de la renina* (*plasma renin activity*, PRA) periférica, actividad que se evalúa por la capacidad de producir angiotensina I durante un período de incubación convencional. Este método depende de que el plasma contenga como sustrato una cantidad suficiente de angiotensinógeno. La angiotensina I que se forma se mide por radioinmunoanálisis. La actividad plasmática de la renina depende de la ingestión de sodio en la dieta y de la deambulación del paciente. En personas normales, la PRA muestra un ritmo diurno que se caracteriza por valores máximos por la mañana y más bajos por la tarde. Otra opción es medir la renina activa en el plasma, que es más fácil de determinar y no depende de la concentración endógena de sustrato. La PRA y la renina activa guardan buena correlación en personas sometidas a dietas escasas en sodio, pero no tan buena cuando la ingestión sódica es mayor.

Esteroides

El cortisol y la aldosterona se secretan de forma episódica, y sus niveles varían durante el día; son máximos por la mañana y más bajos por la tarde. Además, la concentración plasmática de aldosterona, pero no la de cortisol, aumenta ante una sobrecarga dietética de potasio, al restringir el sodio o al adoptar la posición de pie. La medida del conjugado sulfato de DHEA puede ser un índice valioso de la secreción de andrógenos suprarrenales, pues en las gónadas se forma poco sulfato de DHEA y la vida media del sulfato de DHEA es de 7 a 9 h. Sin embargo, los niveles de sulfato de DHEA indican tanto la producción de DHEA como la actividad de la sulfatasa.

Concentraciones urinarias

La determinación de los 17-hidroxicorticoesteroides urinarios ha sido sustituida en gran parte de los estudios sobre la secreción de glucocorticoides por la medición del cortisol urinario libre. Los niveles altos de cortisol urinario libre guardan relación con un estado de hipercortisolismo que se manifiesta por cambios en los niveles del cortisol circulante no unido a las proteínas y fisiológicamente activo. Por lo regular la eliminación diurna (de 7:00 a 19:00 horas) es mayor que la nocturna (19:00 a 7:00 horas).

Los 17-cetoesteroides urinarios se forman en las suprarrenales o en las gónadas. En la mujer normal, el 90% de los 17-cetoesteroides urinarios procede de las glándulas suprarrenales, mientras que en el varón 60 a 70% tiene ese origen. Los 17-cetoesteroides alcanzan sus valores máximos en los adultos jóvenes y disminuyen con la edad.

Una condición indispensable de todas las determinaciones dirigidas a medir la eliminación de los esteroides suprarrenales es la cuidadosa recolección de la orina durante el plazo señalado. Al mismo tiempo se debe medir también la creatinina urinaria, para estar seguros de la fiabilidad y la exactitud del método de recogida.

Pruebas de estimulación

Las pruebas de estimulación sirven para diagnosticar los estados de déficit hormonal.

Pruebas de la reserva de glucocorticoides

Minutos después de administrar ACTH, los niveles de cortisol se elevan. Esta respuesta puede utilizarse como índice de la capacidad de reserva funcional de la suprarrenal para producir cortisol. Ante un estímulo máximo de ACTH, la secreción de cortisol se eleva 10 veces, hasta 800 μmol/día (300 mg/día), pero sólo se logra la estimulación máxima administrando un goteo de ACTH durante un tiempo largo.

Una prueba de detección sistemática (la llamada prueba de estimulación rápida con ACTH) consiste en administrar 25 U (0.25 mg) de cosintropina por vía intravenosa o intramuscular. Los niveles de cortisol se miden en el plasma antes de su administración y 30 y 60 min después; esta prueba puede realizarse en cualquier momento del día. El criterio que más claramente separa la respuesta

normal es un nivel de cortisol tras la estimulación >500 nmol/L (>18 µg/100 ml).El incremento mínimo normal de cortisol tras el estímulo es >200 nmol/L (>7 µg/100 ml) por encima del valor basal. Los pacientes gravemente enfermos con niveles basales altos de cortisol pueden no presentar elevaciones mayores después de la administración brusca de corticotropina.

Pruebas de reserva de los mineralocorticoides y de estimulación del sistema renina-angiotensina

En las pruebas de estimulación se emplean protocolos diseñados para provocar una reducción programada de la volemia, bien sea restringiendo el sodio, administrando diuréticos o adoptando la posición de pie. Una prueba sencilla y enérgica consiste en restringir el sodio y mantener al paciente de pie. Después de tres a cinco días de ingerir 10 mmol/día de sodio, la secreción o la eliminación de aldosterona debe elevarse dos o tres veces sobre los valores basales. Los niveles plasmáticos de aldosterona obtenidos por la mañana en decúbito supino se elevan habitualmente de tres a seis veces, y aumentan otras dos a cuatro veces cuando el paciente permanece en bipedismo durante 2 o 3 horas.

Cuando la ingestión de sodio es normal, la prueba de estimulación requiere un diurético potente, por ejemplo, 40 a 80 mg de furosemida, seguidos de posición de pie durante 2 o 3 h. La respuesta normal es un aumento de dos a cuatro veces en los niveles plasmáticos de aldosterona.

Pruebas de supresión

Las pruebas de supresión, utilizadas para confirmar la hipersecreción de hormonas suprarrenales, consisten en medir la respuesta de la correspondiente hormona a la supresión de su hormona trófica estimulante.

Pruebas de supresión del eje hipófisis-suprarrenal

La liberación de ACTH es sensible a la concentración de los glucocorticoides circulantes. Cuando esa concentración aumenta en una persona normal, el lóbulo anterior de la hipófisis libera menos ACTH y se producen menos esteroides en la suprarrenal. La integridad de este mecanismo de retroalimentación se puede comprobar clínicamente administrando un glucocorticoide y evaluando la inhibición de la secreción de ACTH mediante la determinación de las concentraciones de esteroides en la orina y de los niveles de ACTH y cortisol en el plasma. Se emplea un glucocorticoide potente, como la dexametasona, para que pueda administrarse en cantidades tan pequeñas que no influyan significativamente al analizar el fondo común de los esteroides.

La mejor técnica de *detección sistemática* es la prueba nocturna de supresión con dexametasona. Consiste en administrar 1 mg de dexametasona por vía oral a la media noche y medir el cortisol en plasma a las 8:00 horas del día siguiente. A esa hora, el valor normal de cortisol en plasma debe ser inferior a 140 nmol/L (5 µg/100 ml).

La prueba definitiva de supresión suprarrenal consiste en administrar 0.5 mg de dexametasona cada 6 h durante dos días consecutivos mientras se recoge la orina de 24 h para medir el cortisol

libre y la creatinina; también se miden los niveles de cortisol en plasma. Cuando el sistema hipotálamo-hipofisario de liberación de la ACTH del paciente es normal, el segundo día de la prueba se observa un descenso del cortisol libre urinario a menos de 80 nmol/día (30 μg/día) o del cortisol en plasma a menos de 140 nmol/L (5 μg/100 ml).

La obtención de una respuesta normal en una prueba de supresión indica que la regulación de las suprarrenales a través de la ACTH es fisiológicamente normal. Sin embargo, un solo resultado anormal, en especial en el caso del examen de supresión nocturna, no constituye por sí solo una prueba de enfermedad hipofisaria o suprarrenal.

Pruebas de supresión de los mineralocorticoides

Estas pruebas se basan en la expansión del volumen de líquido extracelular, lo cual debe reducir la actividad de la renina circulante en el plasma, y disminuir la secreción y eliminación de aldosterona. Hay varias pruebas útiles que se diferencian por la velocidad de expansión del volumen de líquido extracelular. Una prueba de supresión cómoda consiste en administrar 500 ml/h de solución salina normal en goteo intravenoso durante 4 h, lo que normalmente produce un descenso de los niveles de aldosterona a <220 pmol/L (<8 ng/100 ml) con dieta restringida en sodio, o a <140 pmol/L (<5 ng/100 ml) cuando la ingestión de sodio es normal. Otra opción consiste en administrar una dieta rica en sodio durante tres días y 0.2 mg de fludrocortisona dos veces al día. La eliminación de la aldosterona se mide al tercer día y debe ser <28 nmol/día (10 μg/día). Estas pruebas no deben realizarse en personas con déficit de potasio, pues tienen el riesgo de desencadenar hipopotasiemia.

Pruebas que miden la respuesta del eje hipófisis-suprarrenal

Ciertos estímulos, como la hipoglucemia secundaria a la insulina, la arginina-vasopresina y los pirógenos producen la liberación de ACTH por la hipófisis; actúan a través de los centros nerviosos superiores o de modo directo sobre la hipófisis. La hipoglucemia inducida por la insulina es especialmente útil, pues estimula la liberación de hormona del crecimiento y de ACTH. En esta prueba se inyecta por vía intravenosa rápida, 0.05 a 0.1 U de insulina regular/kg de peso, a fin de que la glucemia en ayunas descienda al menos un 50% por debajo de su valor basal. La respuesta normal del cortisol es una elevación superior a 500 nmol/L (18 μg/100 ml). Debe vigilarse la concentración de glucosa durante la hipoglucemia inducida por la insulina, y si los sujetos desarrollan síntomas de hipoglucemia, ésta debe terminarse mediante alimentación o administración de glucosa por vía intravenosa. Esta prueba está contraindicada en individuos con coronariopatía o trastornos convulsivos.

La metirapona inhibe a la 11β-hidroxilasa de la suprarrenal. En consecuencia, no se produce el paso de 11-desoxicortisol (compuesto S) a cortisol, y el primero se acumula en la sangre, al mismo tiempo que disminuye la concentración plasmática de cortisol (fig. 321-2). El eje hipotálamo-hipofisario responde a ese descenso del cortisol en sangre liberando más ACTH. Obsérvese que la evaluación de la respuesta depende tanto de la integridad del eje hipotálamo-hipofisario como de que las glándulas suprarrenales sean normales.

Se han descrito modificaciones de la prueba original de la metirapona, pero los autores creen que lo mejor es administrar 750 mg de este producto por vía oral cada 4 h durante un período de 24 h y comparar los niveles en plasma de 11-desoxicortisol, cortisol y ACTH antes y después de la metirapona. En las personas normales, los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol deben ser superiores a 210 nmol/L (7 µg/100 ml) y los de ACTH superiores a 17 pmol/L (75 pg/ml) después de administrar la metirapona. Esta prueba no indica exactamente la reserva de ACTH si el individuo está tomando glucocorticoides exógenos o fármacos que aceleren el metabolismo de la metirapona (p. ej., fenitoína).

Se puede obtener una prueba directa y selectiva de los corticotrofos hipofisarios utilizando CRH. La inyección intravenosa rápida de CRH ovina (triflutato de corticorrelina ovina; 1 µg/kg de peso) estimula la secreción de ACTH y de lipotropina beta en las personas normales al cabo de 15 a 60 min. En ellas, el incremento medio de ACTH es de 9 pmol/L (40 pg/ml). Sin embargo, la magnitud de la respuesta de la ACTH es menor que la que se consigue con la prueba de tolerancia a la insulina, lo cual indica que hay otros factores (como la vasopresina) que exageran los aumentos de la secreción de ACTH inducidos por el estrés.

A menudo la prueba rápida de la ACTH permite distinguir entre la insuficiencia suprarrenal primaria y la secundaria porque en esta última el sistema de renina y angiotensina y el potasio preservan la secreción de aldosterona. Se administra cosintropina (25 U), por vía intravenosa o intramuscular; las concentraciones de aldosterona se miden antes de la administración y 30 y 60 min después. La reacción del cortisol es anormal en ambo grupos, pero los pacientes con insuficiencia secundaria manifiestan un incremento de las concentraciones de aldosterona de por lo menos 140 pmol/L (5 ng/100 ml). No se observa reacción de la aldosterona en los pacientes en los que se ha destruido la corteza suprarrenal. Otra posibilidad es utilizar una dosis fisiológica (1 µg) de ACTH, lo que se ha llamado prueba de la ACTH a dosis baja, para identificar la insuficiencia suprarrenal secundaria. La reacción anormal es semejante a la observada en la prueba rápida de la ACTH. Sin embargo, es necesario medir las concentraciones a los 30 min y debe inyectarse la ACTH directamente por vía intravenosa porque puede absorberla la tubería de plástico. Como la administración de una dosis rápida de ACTH exógena no siempre excluye el diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, quizá se requieran pruebas directas de la ACTH hipofisaria (prueba de la metirapona, hipoglucemia inducida por insulina) en algunos casos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hiperfunción de la corteza suprarrenal

El exceso de cortisol se relaciona con la aparición del síndrome de Cushing; el exceso de aldosterona produce hiperaldosteronismo, y la producción excesiva de andrógenos genera el virilismo suprarrenal. Estos síndromes no siempre aparecen en forma "pura", sino que pueden superponerse entre sí.

Síndrome de Cushing

Etiología

Cushing describió un síndrome constituido por obesidad del tronco, hipertensión, fatiga fácil y debilidad, amenorrea, hirsutismo, estrías abdominales purpúreas, edema, glucosuria, osteoporosis y un tumor basófilo de la hipófisis. A medida que se ha ido conociendo mejor, el diagnóstico del síndrome de Cushing se ha ampliado hasta abarcar las variedades que figuran en la clasificación del cuadro 321-2. Independientemente de la etiología, todos los casos de síndrome de Cushing endógeno se deben al aumento de la producción de cortisol por la suprarrenal. La mayor parte de las veces la causa es una *hiperplasia suprarrenal bilateral* debida a hipersecreción de ACTH por la hipófisis o a la producción ectópica de ACTH por un tumor no hipofisario. La incidencia de hiperplasia suprarrenal dependiente de la hipófisis es tres veces mayor en las mujeres que en los varones, y la edad de comienzo más frecuente es el tercero o cuarto decenio de la vida. La mayor parte de los datos indican que el defecto primario depende del desarrollo *de novo* de un adenoma hipofisario, pues en más de 90% de los pacientes con hiperplasia suprarrenal dependiente de la hipófisis se encuentran tumores. De forma ocasional, el defecto reside en el hipotálamo o en centros nerviosos superiores que darían lugar a una secreción de CRH inadecuada para el nivel de cortisol circulante. Este defecto primario conduce a una hiperestimulación de la hipófisis que produce una hiperplasia o la formación de un tumor. En las series de cirugía se ha observado que la mayoría de los individuos con hipersecreción de ACTH hipofisaria presenta un microadenoma (<10 mm de diámetro; 50% tiene 5 mm de diámetro o menos), pero puede encontrarse un macroadenoma (>10 mm) o una hiperplasia difusa de las células corticotropas. Tradicionalmente, sólo se define como caso de *enfermedad de Cushing* al individuo que tiene un tumor hipofisario productor de ACTH, en tanto que el término síndrome de Cushing se refiere a todas las causas de exceso de cortisol: tumor productor de ACTH exógena, tumor suprarrenal, tumor hipofisario secretor de ACTH o tratamiento con exceso de glucocorticoides.

Cuadro 321-2. Causas del síndrome de Cushing
Hiperplasia suprarrenal
Secundaria a sobreproducción hipofisaria de ACTH
Disfunción hipotalámico-hipofisaria
Microadenomas o macroadenomas hipofisarios productores de ACTH
Secundaria a tumores no endocrinos productores de ACTH o CRH (carcinoma broncógeno, carcinoma del timo, cáncer de páncreas, adenoma bronquial)
Hiperplasia macronodular suprarrenal (incluida la expresión ectópica de receptores de GIP en la corteza suprarrenal)
Displasia micronodular suprarrenal
Esporádica
Familiar (síndrome de Carney)
Neoplasia suprarrenal
Adenoma
Carcinoma
Causas exógenas, yatrógenas
Administración prolongada de glucocorticoides
Administración prolongada de ACTH

Nota: ACTH, corticotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GIP, péptido inhibidor gástrico (*gastric inhibitory peptide*).

El *síndrome de ACTH ectópica* se debe a tumores no hipofisarios que secretan ACTH, CRH o ambas y producen hiperplasia suprarrenal bilateral (cap. 86). La producción ectópica de CRH da por resultado aspectos clínicos, bioquímicos y radiológicos indistinguibles de los causados por la hipersecreción hipofisaria de ACTH. Los signos y síntomas típicos del síndrome de Cushing pueden estar ausentes o ser mínimos en caso de producción ectópica de ACTH; una manifestación prominente es la alcalosis hipopotasiémica. En su mayor parte, estos casos están relacionados con el carcinoma broncógeno de células pequeñas primitivas (células en grano de avena) o con tumores carcinoides de timo, páncreas u ovario, carcinoma medular tiroideo o adenomas bronquiales. El inicio del síndrome de Cushing puede ser repentino, de manera particular en individuos que experimentan carcinoma pulmonar, y este aspecto explica en parte el motivo por el que estos pacientes no tienen las manifestaciones clásicas. Por otra parte, la evolución clínica de los sujetos con tumores carcinoides o feocromocitomas es más prolongada y suelen expresar los aspectos cushingoides típicos. La secreción ectópica de ACTH se acompaña también de la acumulación de fragmentos de esta hormona en el plasma y la elevación plasmática de sus moléculas precursoras. Como estos tumores pueden producir grandes cantidades de ACTH, los valores basales de esteroides suelen ser muy elevados y puede aumentar la pigmentación cutánea.

Aproximadamente 20 a 25% de los pacientes con síndrome de Cushing tiene una neoplasia suprarrenal. Estos tumores suelen ser unilaterales y alrededor de la mitad son malignos. En ocasiones existen manifestaciones bioquímicas tanto de hipersecreción hipofisaria de ACTH como de adenoma suprarrenal. En tales casos, los pacientes suelen tener *hiperplasia nodular* de las suprarrenales, a menudo como consecuencia de una estimulación prolongada por ACTH en ausencia de adenoma hipofisario. Existen otras dos entidades capaces de causar hiperplasia nodular: un proceso familiar propio de niños o adultos jóvenes (la llamada displasia micronodular pigmentada; véase más adelante en este capítulo) y una respuesta anormal del cortisol al polipéptido inhibidor gástrico o a la hormona luteinizante, que es probablemente secundaria a una mayor expresión de los receptores de estos péptidos en la corteza suprarrenal.

La causa más frecuente del síndrome de Cushing es la administración *yatrógena* de esteroides por diversas razones. En este caso, aunque las manifestaciones clínicas tienen algún parecido con las observadas en los tumores suprarrenales, lo habitual es que la historia clínica y los datos de laboratorio ayuden a distinguir a estos pacientes.

Signos y síntomas clínicos, y datos de laboratorio

Gran parte de los signos y síntomas del síndrome de Cushing son lógicos teniendo en cuenta los efectos conocidos de los glucocorticoides (cuadro 321-3). Las respuestas catabólicas en los tejidos de sostén en la periferia producen debilidad muscular y fatiga fácil, osteoporosis, estrías cutáneas violáceas y equimosis de fácil aparición. Los últimos signos citados son secundarios a la fragilidad y rotura de las fibras colágenas de la dermis. La osteoporosis puede causar aplastamiento de los cuerpos vertebrales y fracturas óseas patológicas. El descenso de la mineralización ósea es especialmente notorio en los niños. El aumento de la gluconeogénesis hepática y la resistencia a la insulina pueden reducir la tolerancia a la glucosa. En menos de 20% de los pacientes se observa diabetes mellitus y es probable que se trate de individuos que tenían predisposición al padecimiento. El hipercortisolismo favorece el depósito de tejido adiposo en sitios muy concretos y característicos, como la parte superior de la cara (produciendo la típica facies de "luna llena"), la región interescapular (con la llamada "joroba de búfalo") y en el lecho mesentérico (produciendo obesidad del tronco) (fig. 321-6). En raras ocasiones hay masas de grasa epiesternal y ensanchamiento mediastínico por acumulación de la grasa. La razón de esta peculiar distribución de la grasa no se conoce, pero se acompaña de resistencia a la insulina, de niveles elevados de esta hormona, o de ambos. La cara tiene aspecto pletórico, aunque no aumente la concentración de hematíes. Es frecuente la hipertensión y puede haber cambios emocionales intensos, que van desde irritabilidad y labilidad emocional hasta depresión grave, confusión e incluso franca psicosis. En las mujeres, los niveles elevados de andrógenos pueden ocasionar acné, hirsutismo y oligomenorrea o amenorrea. Algunos signos y síntomas del hipercortisolismo, como la obesidad, la hipertensión, la osteoporosis y la diabetes, son inespecíficos y por tanto tienen menor valor para el diagnóstico. En cambio, otras manifestaciones menos frecuentes, como las equimosis fáciles, las estrías típicas, la miopatía y los signos de virilización, cuando existen, son muy sugestivas de síndrome de Cushing

(cuadro 321-3).

FIGURA 321-6.



A B

Una mujer con síndrome de Cushing debido a un adenoma de la corteza suprarrenal derecha. *A.* Un mes antes de la intervención, a la edad de 20 años. *B.* Un año después de la cirugía, a los 21 años.

Cuadro 321-3. Frecuencia de los signos y síntomas del síndrome de Cushing

Signo o síntoma	Porcentaje de pacientes
Hábito corporal típico (obesidad centrípeta)[a]	97
Aumento del peso corporal	94
Fatiga fácil y debilidad	87
Hipertensión arterial (tensión arterial >150/90)	82
Hirsutismo[a]	80
Amenorrea	77
Estrías cutáneas violáceas[a]	67
Cambio de la personalidad	66
Equimosis[a]	65
Miopatía proximal[a]	62
Edemas	62
Poliuria, polidipsia	23
Hipertrofia de clítoris	19

[a] Características más específicas del síndrome de Cushing.

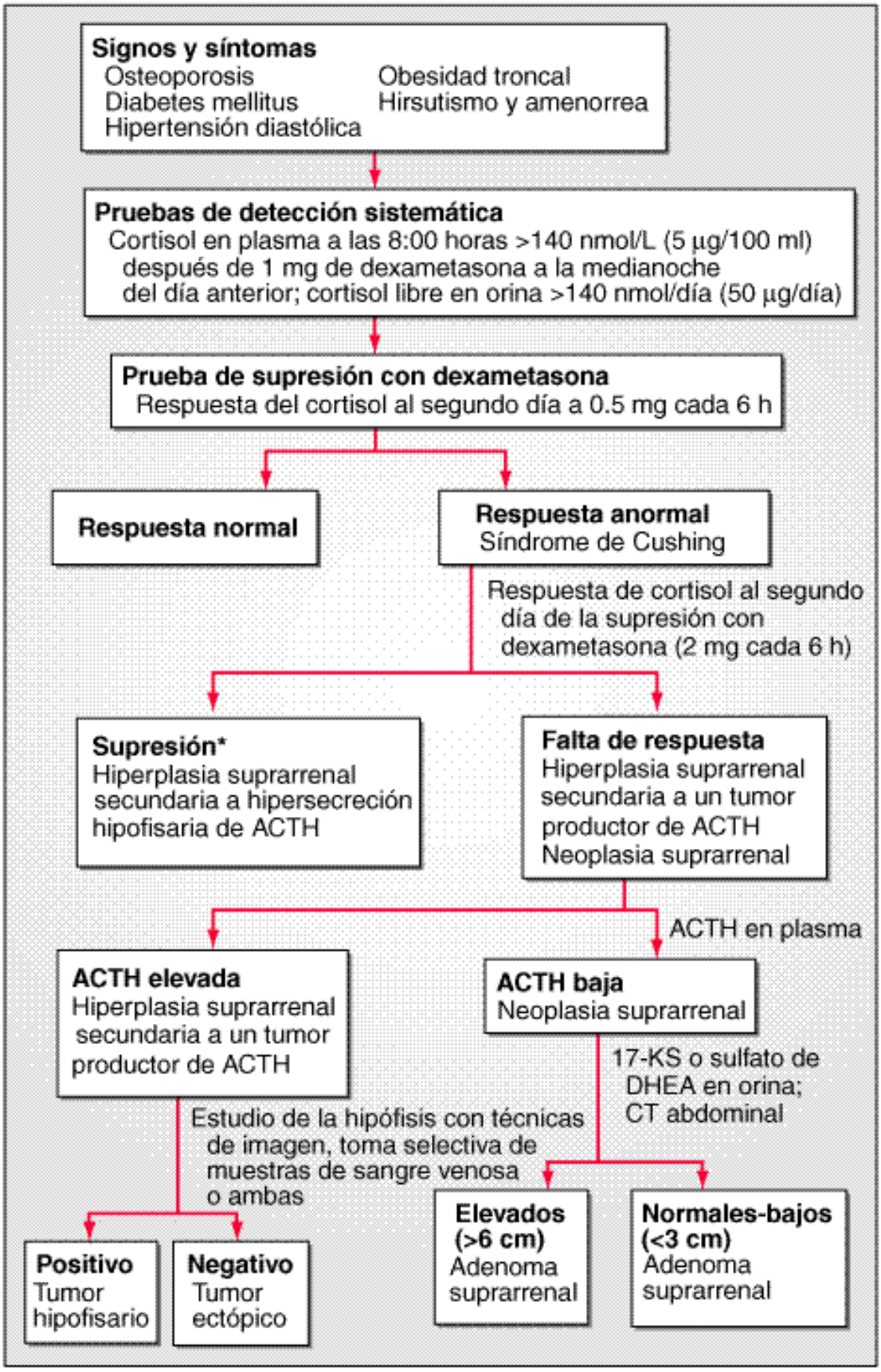
Salvo en el síndrome de Cushing yatrógeno, los niveles de cortisol en sangre y orina están elevados. En ocasiones existe hipopotasiemia, hipocloremia y alcalosis metabólica, especialmente cuando hay producción ectópica de corticotropina.

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de Cushing se basa en demostrar el aumento de producción de cortisol y la imposibilidad de suprimir la secreción del mismo administrando dexametasona (cap. 318). Una vez establecido el diagnóstico se deben realizar otras pruebas para determinar la causa (fig. 321-7 y cuadro 321-4).

FIGURA 321-7.





Algoritmo para evaluar a los pacientes con posible síndrome de Cushing. *Este grupo probablemente incluye a algunos pacientes con disfunción hipotálamo-hipofisaria y a algunos con microadenomas hipofisarios. En ciertos casos se descubre un microadenoma hipofisario con un rastreo de MRI de la silla turca. 17-KS, 17-cetoesteroides (*17-ketosteroids*); DHEA: deshidroepiandrosterona; ACTH, corticotropina; CT, tomografía computadorizada.

Cuadro 321-4. Pruebas diagnósticas para determinar el origen del síndrome de Cushing

Prueba	Macro-adenoma hipofisario	Micro-adenoma hipofisario	Producción ectópica de ACTH o CRH	Tumor suprarrenal
Nivel de ACTH en plasma	↑a ↑↑	N a ↑	↑ a ↑↑↑	↓
Porcentaje que responde a dosis altas de dexametasona	<10	95	<10	<10
Porcentaje que responde a CRH	>90	>90	<10	<10

Nota: ACTH, corticotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; N, normal;↑, elevado;↓, disminuido. Véase en el texto la definición de respuesta.

Como prueba de detección sistemática inicial se recomienda la prueba de la supresión nocturna con dexametasona (véase anteriormente en este capítulo). En casos difíciles (p. ej., en pacientes obesos o deprimidos), se puede utilizar también la determinación del cortisol libre en orina de 24 h. Cifras superiores a 140 nmol/día (50 μg/día) deben hacer sospechar síndrome de Cushing. El diagnóstico definitivo se confirma si el cortisol urinario no baja a menos de 25 nmol/día (10 μg/día), o si el cortisol plasmático no desciende a menos de 140 nmol/L (5 μg/100 ml) después de realizar la prueba de supresión con dexametasona en dosis bajas (0.5 mg cada 6 h durante 48 h). Debido a la variabilidad del ritmo circadiano, las determinaciones del cortisol plasmático y, en cierta medida, de la ACTH, no son significativas cuando se realizan aisladamente, pero la ausencia del descenso normal de los valores plasmáticos del cortisol a medianoche es compatible con el síndrome de Cushing, en el cual se pierde el ritmo diurno del cortisol.

La determinación de la causa del síndrome de Cushing es complicada porque a todas las pruebas de que disponemos les falta especificidad y porque los tumores que causan este síndrome tienden a producir cambios espontáneos, y con frecuencia espectaculares, de su secreción hormonal (hormonogénesis periódica). No hay ninguna prueba cuya especificidad supere el 95% y puede ser necesario realizar varias de ellas para conseguir un diagnóstico correcto.

Los niveles de ACTH en plasma también pueden servir para distinguir las diversas causas del síndrome de Cushing, especialmente para separar las causas dependientes de la ACTH de las causas independientes de la misma. En general, es útil determinar la ACTH en plasma para diagnosticar los procesos causantes de un síndrome independiente de ACTH, pues la mayor parte de los tumores suprarrenales cursa con niveles bajos o indetectables de ACTH [<2 pmol/L (10 pg/ml)]. Además, los macroadenomas hipofisarios secretores de ACTH y los tumores no endocrinos productores de ACTH suelen producir niveles de ACTH elevados. En el síndrome de ACTH ectópica, las concentraciones de ACTH pueden elevarse a más de 110 pmol/L (500 pg/ml) y la mayoría de los

pacientes tiene valores superiores a 40 pmol/L (200 pg/ml). En el síndrome de Cushing secundario a un microadenoma o a disfunción hipotálamo-hipofisaria, los niveles de ACTH oscilan entre 6 y 30 pmol/L (30 a 150 pg/ml) [normal, <14 pmol/L (<60 pg/ml)], y la mitad de los valores están dentro de los límites normales. Sin embargo, el principal problema que se plantea al emplear los valores de ACTH en el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing es que los individuos con disfunción hipotálamo-hipofisaria, microadenomas hipofisarios, producción ectópica de CRH y producción ectópica de ACTH (especialmente por tumores carcinoides) pueden tener concentraciones parecidas de ACTH (cuadro 321-4).

Una medida útil para distinguir entre los pacientes que tienen un microadenoma hipofisario secretor de ACTH o disfunción hipotálamo-hipofisaria y los que experimentan otras formas de síndrome de Cushing consiste en identificar la reacción de la liberación de cortisol a la administración de una dosis elevada de dexametasona (2 mg cada 6 h durante dos días). Se ha desarrollado una prueba alternativa que consiste en la administración de una dosis elevada de dexametasona (8 mg) durante la noche; sin embargo, este tipo de estudio tiene menor sensibilidad y especificidad que las del estudio ordinario. Cuando está claro el diagnóstico de síndrome de Cushing con base en las pruebas urinarias y plasmáticas basales, puede emplearse la prueba de supresión con dexametasona a dosis elevadas sin efectuar el estudio preliminar de supresión con dosis bajas. La prueba de supresión con dosis elevadas ofrece una especificidad cercana a 100% si el criterio empleado es la supresión en más de 90% del cortisol libre en la orina. En ocasiones, se encuentra suprimida también la liberación de esteroides en individuos con hiperplasia nodular bilateral, producción ectópica de CRH o ambas. La administración de dexametasona a dosis bajas o elevadas para suprimir la producción de cortisol puede fracasar (cuadro 321-4) en pacientes con hiperplasia suprarrenal secundaria a macro-adenoma hipofisario secretor de ACTH o un tumor productor de esta hormona de origen no endocrino, así como en los individuos con neoplasias suprarrenales.

Ante estas dificultades, se han propuesto otras pruebas, como las de la metirapona y la prueba del goteo de CRH. Ambas se basan en que la hipersecreción de esteroides por un tumor suprarrenal o la producción ectópica de ACTH debe causar una supresión del eje hipotálamo-hipofisario, de modo que la inhibición de la liberación de ACTH por la hipófisis será demostrable por cualquiera de esas pruebas. Así, la mayoría de los pacientes con disfunción hipotálamo-hipofisaria o con un microadenoma hipofisario debe responder a la administración de metirapona o CRH con un aumento de los esteroides o de la secreción de ACTH, lo cual no harán los tumores productores de ACTH ectópica. La mayor parte de los macroadenomas hipofisarios también responden a la CRH, en tanto que la respuesta a la metirapona es variable. Además, con la prueba de la CRH pueden obtenerse falsos positivos y falsos negativos en pacientes con tumores productores de ACTH ectópica y con tumores hipofisarios.

El dilema diagnóstico principal en caso de síndrome de Cushing consiste en distinguir entre los casos producidos por microadenomas de la hipófisis y los que se deben a fuentes ectópicas (p. ej., carcinoides o feocromocitomas) que producen CRH, ACTH o ambas hormonas. Las manifestaciones

clínicas son similares a menos que el tumor ectópico origine otros síntomas, como diarrea y bochornos a causa de tumor carcinoide o crisis de hipertensión debida a feocromocitoma. En ocasiones es posible distinguir entre la producción ectópica y la hipofisaria de ACTH mediante las pruebas de metirapona o CRH, como se mencionó con anterioridad. En estas situaciones, la tomografía computadorizada (*computed tomography,* CT) de la hipófisis suele ser normal. Para ese fin quizá resulte mejor el estudio de imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) con intensificación mediante el agente gadolinio, pero sólo identifica microadenomas hipofisarios en la mitad de los pacientes con enfermedad de Cushing. Como pueden identificarse microadenomas hasta en 10 a 20% de los individuos sin enfermedad hipofisaria, el estudio de imágenes positivo no demuestra que la hipófisis sea la fuente del exceso de ACTH. En quienes tienen estudios de imágenes negativos, ahora muchos centros determinan el contenido de ACTH de sangre del seno petroso. Se mide la concentración basal de ACTH y luego 2, 5 y 10 min después de la inyección de CRH ovina (1 μg/kg por vía IV). Una proporción entre ACTH petrosa: periférica mayor de tres confirma la presencia de un tumor hipofisario secretor. En los centros en los que se efectúa con frecuencia el muestreo del seno petroso, el estudio ha demostrado que es altamente sensible para distinguir entre las fuentes hipofisarias y no hipofisarias del exceso de ACTH. Sin embargo, el procedimiento del cateterismo es difícil desde el punto de vista técnico y han ocurrido complicaciones.

El diagnóstico de un *adenoma suprarrenal productor de cortisol* debe sospecharse si existe un valor bajo de ACTH y elevación desproporcionada de la concentración basal de cortisol libre en la orina con sólo cambios moderados de los 17-cetoesteroides urinarios o del sulfato de DHEA en el plasma. La secreción de andrógenos en estos pacientes suele ser baja debido a la supresión de la ACTH inducida por el cortisol y la consiguiente involución de la zona reticular productora de andrógenos.

El diagnóstico de *carcinoma suprarrenal* se debe sospechar cuando existe una masa abdominal palpable y una intensa elevación basal de los valores tanto de los 17-cetoesteroides urinarios como del sulfato de DHEA en el plasma. El aumento de los niveles plasmáticos y urinarios de cortisol es variable. El carcinoma suprarrenal suele ser resistente tanto al estímulo de la ACTH como a la supresión con dexametasona. Es frecuente que el aumento de secreción de los andrógenos suprarrenales produzca virilización en la mujer. El carcinoma corticosuprarrenal productor de estrógenos suele manifestarse por ginecomastia en los varones y hemorragias uterinas funcionales en la mujer. Estos tumores suprarrenales secretan elevadas cantidades de androstenediona, que en los tejidos periféricos se convierte en los estrógenos estrona y estradiol. Los carcinomas suprarrenales que producen síndrome de Cushing se acompañan con mucha frecuencia de concentraciones elevadas de los metabolitos intermedios de la biosíntesis de los esteroides (especialmente del 11-desoxicortisol), lo que sugiere la existencia de una conversión insuficiente de dichos metabolitos en el producto final. Este hecho explica también el aumento característico de los 17-cetoesteroides. Aproximadamente 20% de los carcinomas suprarrenales no se relacionan con síndromes endocrinos, y por ello se supone que son tumores no funcionantes o que producen

precursores de los esteroides biológicamente inactivos. Además, la producción excesiva de esteroides no siempre se manifiesta clínicamente (como ocurre con los andrógenos en los varones adultos).

Diagnóstico diferencial

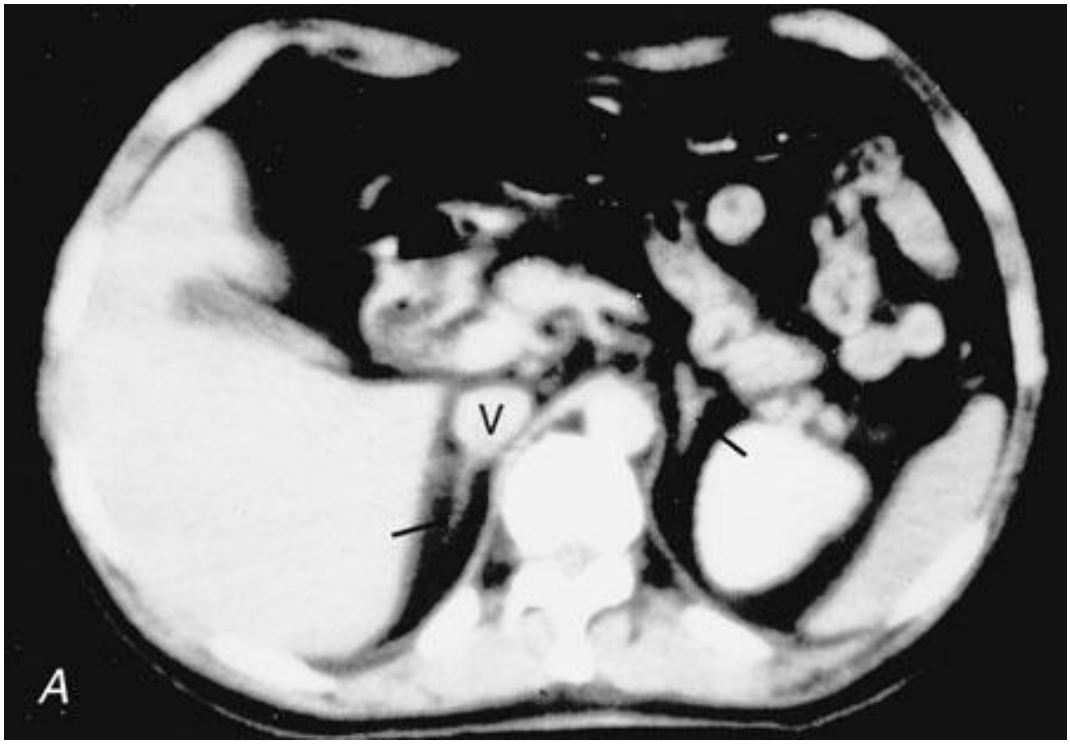
Síndrome seudo-Cushing

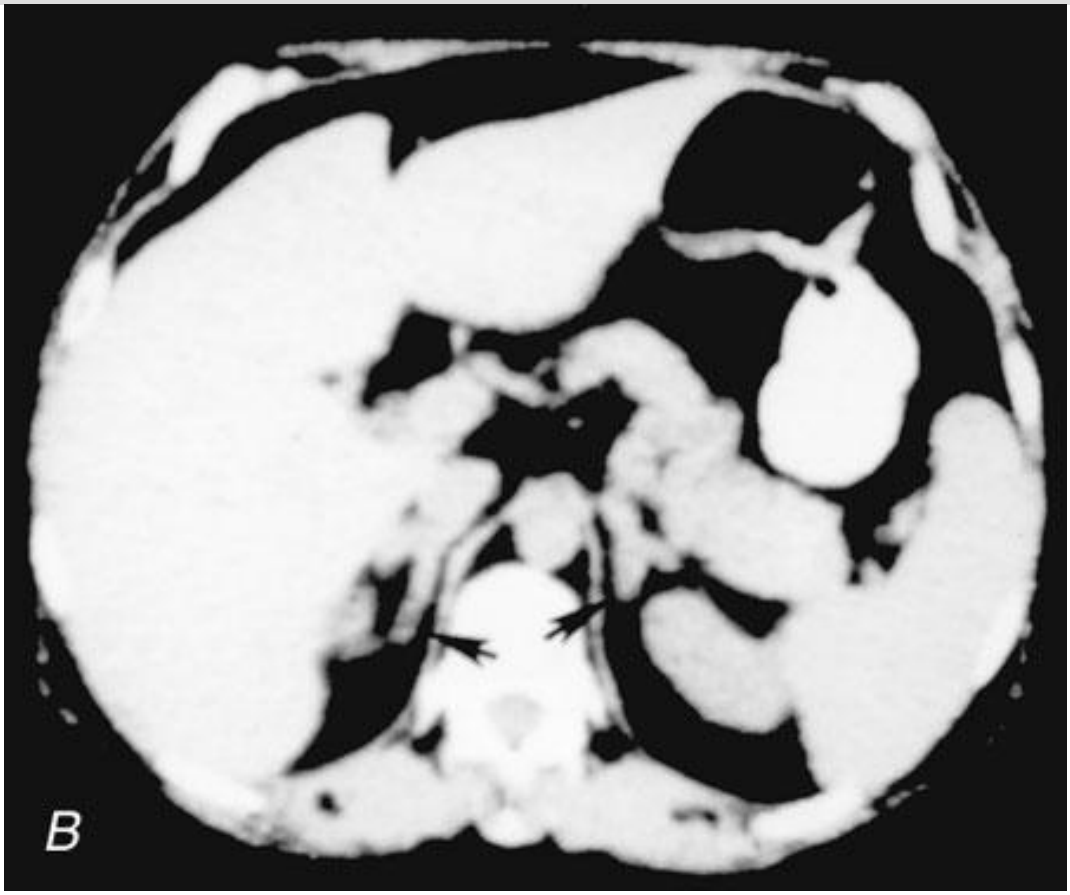
Se plantean problemas diagnósticos en pacientes que presentan obesidad, alcoholismo crónico, depresión o cualquier enfermedad aguda. En el síndrome de Cushing, la *obesidad* extrema es rara. Además, en la obesidad exógena la adiposidad es generalizada, no sólo del tronco; las alteraciones en las pruebas de la función corticosuprarrenal son moderadas; los niveles urinarios basales de excreción de esteroides son normales o se encuentran ligeramente elevados, y el patrón diurno de las concentraciones sanguíneas y urinarias es normal. Los pacientes con *alcoholismo crónico* y los que padecen *depresión* muestran alteraciones parecidas en la producción y eliminación de los esteroides: elevación moderada del cortisol en la orina, desaparición del ritmo circadiano de los niveles de esta hormona y resistencia a la supresión con dexametasona en la prueba nocturna de dosis baja. Sin embargo, a diferencia de los sujetos alcohólicos, los pacientes deprimidos no tienen signos ni síntomas de síndrome de Cushing. Al interrumpir la ingestión de alcohol o mejorar el estado emocional los resultados de las pruebas funcionales de los esteroides se normalizan. Para diferenciar el síndrome de Cushing leve del síndrome de seudo-Cushing se emplean una o más de las tres pruebas. El nivel de cortisol sérico después de una prueba convencional de dos días con dexametasona en dosis baja tiene una elevada sensibilidad y especificidad. Aunque la prueba de la CRH aislada resulta menos útil, combinada con la prueba de la dexametasona de dosis baja discrimina de forma casi completa entre estos dos trastornos. Finalmente, la concentración de cortisol en una muestra tomada a medianoche con el sujeto despierto tiene un valor pronóstico similar al de la prueba de la dexametasona con dosis baja, si se elige un valor discriminatorio de 210 nmol/L (7.5 μg/100 ml). Los pacientes con una *enfermedad aguda* suelen tener pruebas de laboratorio anormales y no presentan supresión hipófiso-suprarrenal en respuesta a la dexametasona, pues el estrés intenso (como el dolor o la fiebre) interrumpe la regulación normal de la secreción de ACTH. El *síndrome de Cushing yatrógeno* inducido por la administración de glucocorticoides u otros esteroides, como el megestrol, que se unen al receptor de los glucocorticoides es indistinguible clínicamente de la hiperfunción suprarrenal endógena. Sin embargo, la distinción se hace midiendo las concentraciones basales de cortisol en sangre y orina; en el síndrome yatrógeno se obtienen niveles bajos como consecuencia de la inhibición del eje hipófisis-suprarrenal. La intensidad del síndrome de Cushing yatrógeno depende de la dosis total de esteroides, de la vida media biológica de los mismos y de la duración de1 tratamiento. Además, los individuos que toman glucocorticoides a primera y última hora de la tarde presentan síndrome de Cushing más fácilmente y con dosis menores que quienes los toman sólo por la mañana.

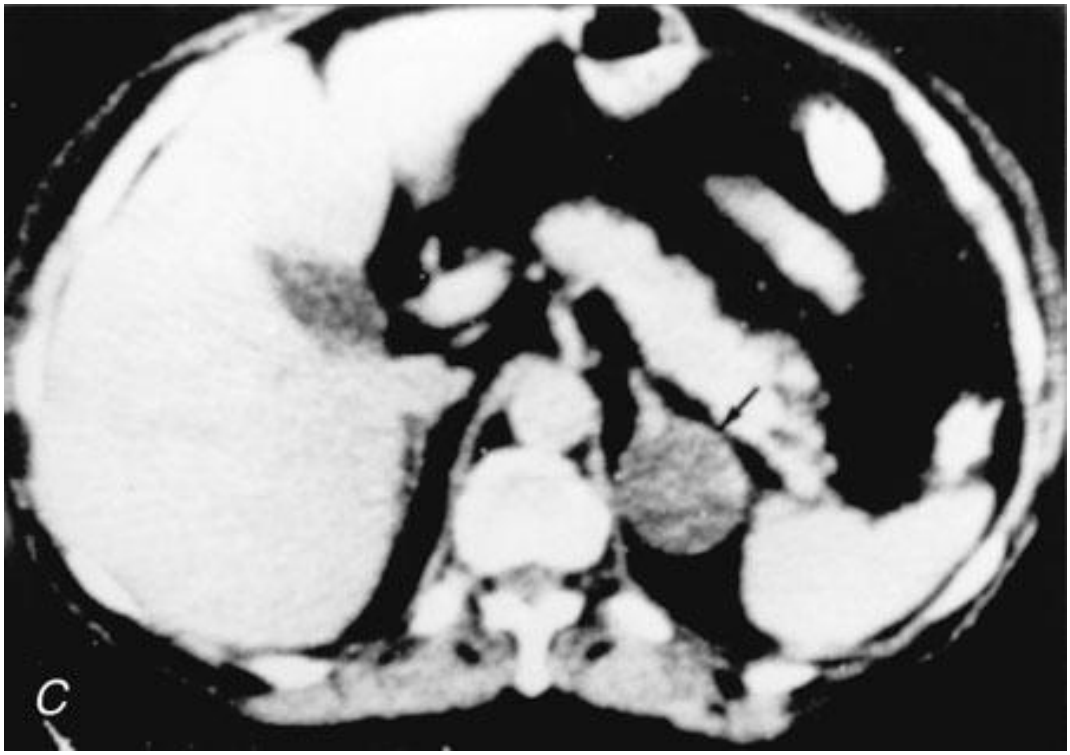
Evaluación radiológica del síndrome de Cushing

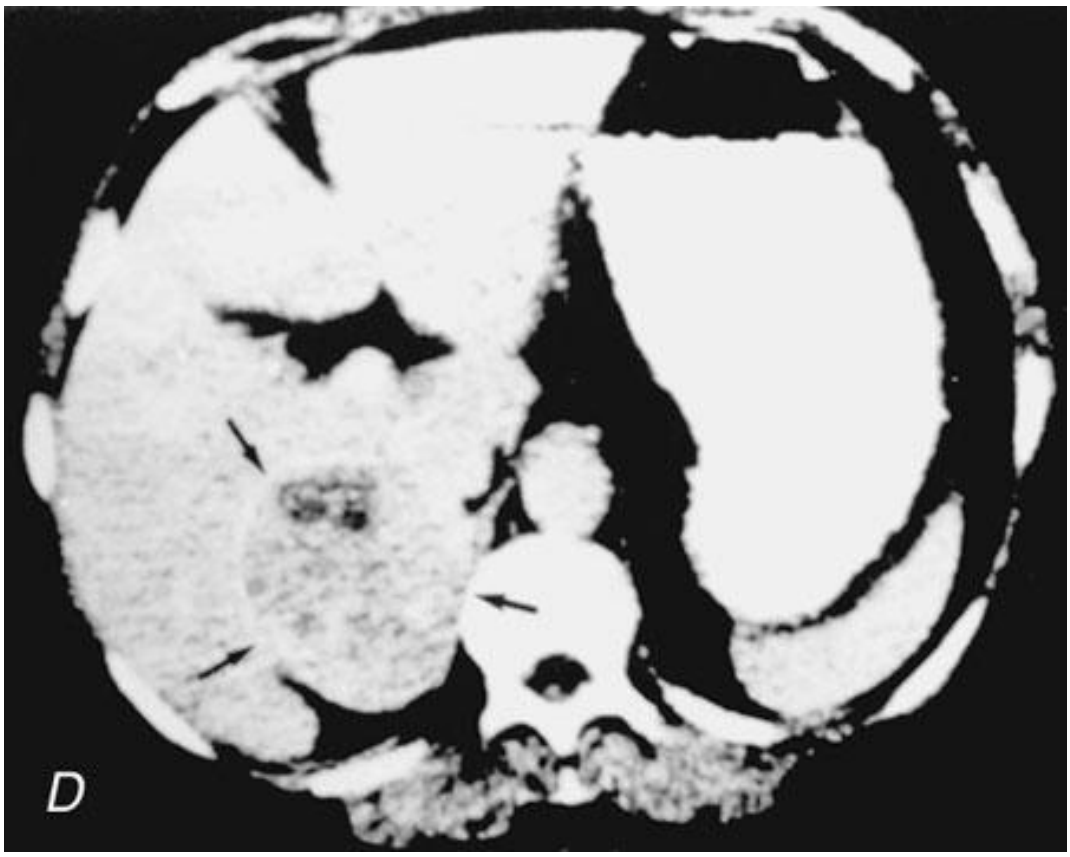
La mejor técnica radiológica para visualizar las suprarrenales es la CT abdominal (fig. 321-8). Estas imágenes sirven tanto para localizar los tumores suprarrenales como para diagnosticar la hiperplasia bilateral. A todo paciente con presunta hipersecreción hipofisaria de ACTH se le debe realizar una MRI hipofisaria usando gadolinio como agente de contraste. Incluso con esta técnica, los pequeños microadenomas pueden pasar desapercibidos; otras veces, pueden obtenerse imágenes falsamente positivas de una masa debidas a variantes no secretoras de la hipófisis normal. En los pacientes con producción ectópica de ACTH, la primera exploración que hay que realizar es una CT de tórax.

FIGURA 321-8.




B


C



La tomografía computadorizada (CT) es el mejor método para visualizar las glándulas suprarrenales (*flechas*). *A.* La suprarrenal derecha normal está junto a la vena cava inferior (V), a la altura de su salida del hígado. Aproximadamente 90% de las glándulas suprarrenales del lado derecho aparecen como estructuras lineales que se extienden por detrás de la vena cava inferior hacia el espacio situado entre el lóbulo derecho del hígado y el pilar diafragmático. La suprarrenal izquierda normal está a un lado del pilar del diafragma y debajo del estómago. La mayor parte de las glándulas suprarrenales tienen forma de V o Y invertidas. *B.* CT de la suprarrenal de un paciente con producción ectópica de ACTH. Las dos glándulas suprarrenales (*flechas*) están aumentadas de tamaño (comparar con *A*). En cambio, sólo 50% de los pacientes con hiperplasia suprarrenal bilateral secundaria a hipersecreción hipofisaria de ACTH muestra un aumento de tamaño de las suprarrenales en la CT. *C.* CT de un paciente con síndrome de Cushing con datos bioquímicos de sobreproducción de cortisol. La suprarrenal izquierda ha sido sustituida por un tumor de 2 cm en forma de raqueta (*flecha*). La atenuación del tumor es baja debido a su elevado contenido de lípidos. *D.* CT de un paciente con síndrome de Cushing y signos bioquímicos de carcinoma suprarrenal. A diferencia del tumor de la imagen *C,* la masa del lado derecho de este paciente es grande y tiene un aspecto heterogéneo; es decir, la apariencia habitual de un carcinoma suprarrenal.

Estudio de las masas suprarrenales asintomáticas

Con la CT abdominal se descubren fortuitamente muchas masas suprarrenales (incidentalomas). Esto no debe sorprender, porque 10 a 20% de los sujetos presenta adenomas corticosuprarrenales en la necropsia. El primer paso al estudiar a esos pacientes consiste en averiguar si el tumor es funcionante, realizando las pruebas oportunas de detección sistemática, por ejemplo, medir en orina de 24 h las catecolaminas y sus metabolitos, el potasio en suero y evaluar la función corticosuprarrenal mediante la prueba de supresión con dexametasona. Sin embargo, 90% de estas masas o tumores detectados casualmente no son funcionantes. Si existe una neoplasia maligna extrasuprarrenal, hay 30 a 50% de posibilidades de que el tumor suprarrenal sea una metástasis.

Si se está tratando el tumor primario y no hay otras metástasis, es conveniente realizar punción y aspiración con aguja fina de la masa suprarrenal para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, cuando no se encuentra una neoplasia maligna, no está claro cuál debe ser el paso siguiente. La probabilidad de que se trate de un carcinoma suprarrenal es inferior a 0.01%, ya que la inmensa mayoría de las masas suprarrenales son adenomas benignos. Las manifestaciones que sugieren un tumor maligno son tamaño grande (más de 4 a 6 cm); bordes irregulares; la falta de homogeneidad; calcificaciones de los tejidos blandos visibles en la CT (véase fig. 321-8), y signos característicos de un proceso maligno en la MRI de variaciones químicas. Si no se practica una intervención quirúrgica, la CT debe repetirse al cabo de tres a seis meses. La punción y aspiración con aguja fina no resulta útil para diferenciar entre los tumores suprarrenales primarios benignos y malignos.

Tratamiento

Neoplasia suprarrenal

Cuando se diagnostica un adenoma o un carcinoma, se efectúa la exploración quirúrgica y la extirpación del tumor. Los adenomas se pueden extirpar mediante técnicas laparoscópicas. Dada la posible atrofia de la suprarrenal contralateral, el paciente debe ser tratado antes de la operación y en el posoperatorio como si fuera a someterse a una suprarrenalectomía total, aun cuando sólo se sospeche una lesión unilateral; la conducta es la misma que ante un paciente con síndrome de Addison que va a someterse a una intervención quirúrgica programada (véase cuadro 321-8).

Cuadro 321-8. Pauta terapéutica con esteroides en un paciente con insuficiencia suprarrenal que va a someterse a una intervención quirúrgica[a]

		Hidrocortisona (oral)		
	Goteo de hidrocortisona, continuo (mg/h)	**8:00 horas**	**16:00 horas**	**Fludrocortisona (oral), 8:00 horas**
Tratamiento diario habitual		20	10	0.1
El día anterior a la intervención		20	10	0.1
El día de la intervención	10			
Día 1	5-7.5			
Día 2	2.5-5			
Día 3	2.5-5 *o*	40	20	0.1
Día 4	2.5-5 *o*	40	20	0.1
Día 5		40	20	0.1
Día 6		20	20	0.1

Día 7		20	10	0.1

[a] Todas las dosis de esteroides se dan en miligramos. Otro esquema consiste en administrar 100 mg de hidrocortisona en embolada intravenosa cada 8 h el día de la intervención (véase el texto).

La mayoría de los pacientes con carcinoma suprarrenal, aunque se operen, muere en un plazo de tres años desde el diagnóstico. Las metástasis aparecen sobre todo en el hígado y el pulmón. El principal fármaco para tratar el carcinoma suprarrenal es el mitotano (*o,p* ' -DDD), un isómero del insecticida DDT. Este fármaco inhibe la elaboración de cortisol y disminuye las concentraciones de esteroides en el plasma y la orina. Aunque su acción citotóxica es bastante selectiva sobre la zona secretora de los glucocorticoides de la corteza suprarrenal, también puede inhibir la zona glomerular. Como el mitotano también altera el metabolismo extrasuprarrenal del cortisol, hay que evaluar los niveles de cortisol en plasma y orina para ajustar los efectos del fármaco. El mitotano suele administrarse en tres o cuatro tomas al día, aumentando de manera paulatina las dosis hasta el límite de tolerancia (habitualmente inferior a 6 g/día). Con dosis mayores, la gran mayoría de los pacientes sufren efectos secundarios, que pueden ser gastrointestinales (anorexia, diarrea, vómitos) o neuromusculares (letargo, somnolencia, mareos). Todos los pacientes tratados con mitotano deben someterse a un tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides a largo plazo, y a algunos conviene administrarles mineralocorticoides sustitutivos. En cerca de un tercio de los pacientes se consigue un retroceso del tumor primario y las metástasis, pero la supervivencia a largo plazo no se modifica. En muchos pacientes el mitotano sólo inhibe la esteroidogénesis pero no produce regresión de las metástasis. Las metástasis óseas no suelen responder al fármaco y hay que tratarlas con radioterapia. El mitotano se puede administrar también como coadyuvante después de la resección quirúrgica de un carcinoma suprarrenal, aunque no existen pruebas de que esto mejore la supervivencia. Dada la ausencia de beneficios a largo plazo con el mitotano, se han empleado otros esquemas de quimioterapia basada en el platino. No obstante, no existen datos que indiquen que la supervivencia se prolongue.

HIPERPLASIA BILATERAL

Los pacientes con hiperplasia tienen un aumento absoluto o relativo de los niveles de ACTH. Como el tratamiento debe dirigirse lógicamente a conseguir el descenso de las concentraciones de ACTH, el tratamiento primario ideal de los tumores productores de ACTH o CRH, sean hipofisarios o ectópicos, es la extirpación quirúrgica. En ocasiones (especialmente cuando hay producción ectópica de ACTH), la extirpación quirúrgica es imposible porque la enfermedad está muy avanzada. En este caso, la suprarrenalectomía farmacológica o quirúrgica puede corregir el estado de hipercortisolismo.

No existe acuerdo respecto al tratamiento más correcto de la hiperplasia suprarrenal bilateral cuando se desconoce el sitio de origen de la producción excesiva de ACTH. En algunos centros, estos pacientes (especialmente aquéllos con resultados positivos en la prueba de supresión con dexametasona en dosis altas) son sometidos a una intervención quirúrgica de la hipófisis por vía transesfenoidal, con la esperanza de descubrir un microadenoma (cap. 318). Sin embargo, en la

mayor parte de los casos se recomienda tomar muestras de sangre venosa del seno petroso o enviar al paciente a un centro adecuado, si no se puede practicar dicha técnica en la localidad donde reside el enfermo. Si no se encuentra un microadenoma en el momento de la intervención, puede ser necesario realizar una hipofisectomía total. Las complicaciones de la cirugía transesfenoidal son rinorrea de líquido cefalorraquídeo, diabetes insípida, panhipopituitarismo y lesiones del nervio óptico o de los pares craneales.

En otros centros, el tratamiento de elección es la suprarrenalectomía total. Con esta técnica, la tasa de curaciones se acerca a 100%. Los efectos adversos consisten en la necesidad absoluta de someterse durante el resto de la vida a un tratamiento restitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides y en 10 a 20% de probabilidades de que se desarrolle un tumor hipofisario en los 10 años siguientes a la intervención (síndrome de Nelson; cap. 318). Muchos de estos tumores requieren un tratamiento quirúrgico. No se sabe con certeza si estos tumores surgen *de novo* en estos pacientes o si existían antes de realizar la supra-renalectomía y eran demasiado pequeños para ser detectados. Después de la suprarrenalectomía bilateral efectuada para tratar el síndrome de Cushing, todos los pacientes deben someterse periódicamente a una evaluación de la hipófisis por MRI, así como a determinaciones seriadas de la ACTH. Este tipo de tumores hipofisarios pueden crecer y causar signos de invasión local, afectando al quiasma óptico o extendiéndose a los senos cavernoso o esfenoidal.

Salvo en los niños, apenas se usa la radioterapia de la hipófisis como tratamiento inicial, reservándose más bien para las recidivas posoperatorias del tumor. En algunos centros se usan técnicas estereotácticas para concentrar la radiación gamma en el lugar deseado, con menos dispersión hacia los tejidos circundantes. Los efectos secundarios de la radioterapia son parálisis de los músculos oculomotores e hipopituitarismo. Hay un prolongado lapso entre el tratamiento y la remisión, que se consigue en menos de 50% de los casos.

Finalmente, en algún paciente que no puede ser sometido a la cirugía, está indicada la "suprarrenalectomía" farmacológica (cuadro 321-5). También puede estar indicada esta inhibición de la esteroidogénesis en los pacientes con signos cushingoides importantes antes de la intervención. La suprarrenalectomía química se consigue administrando un inhibidor de la esteroidogénesis, como el ketoconazol (600 a 1 200 mg/día). También pueden ser eficaces, solos o combinados, el mitotano (2 a 3 g/día) y los bloqueadores de la síntesis de esteroides, como la aminoglutetimida (1 g/día) y la metirapona (2 a 3 g/día). Los efectos del mitotano tardan semanas en aparecer. La mifepristona, un inhibidor competitivo de la unión de los glucocorticoides a su receptor, es otra opción terapéutica. Todos estos fármacos tienen el riesgo de causar insuficiencia suprarrenal, pudiendo ser necesaria la restitución de esteroides.

Cuadro 321-5. Pautas terapéuticas en pacientes con hiperplasia suprarrenal secundaria a hipersecreción hipofisaria de ACTH

Tratamientos que disminuyen la producción de ACTH por la hipófisis
Resección transesfenoidal del microadenoma
Radioterapia
Tratamientos que disminuyen o eliminan la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal
Suprarrenalectomía bilateral
Suprarrenalectomía farmacológica (metirapona, mitotano, aminoglutetimida, ketoconazol)[a]

[a] No cura el proceso pero es eficaz si se administra por tiempo prolongado a pacientes seleccionados.

Nota: ACTH, corticotropina.

Hiperaldosteronismo

El hiperaldosteronismo es un síndrome relacionado con la hipersecreción del mineralocorticoide conocido como aldosterona. En el hiperaldosteronismo *primario,* la causa de la secreción excesiva de aldosterona se encuentra en la propia glándula suprarrenal, mientras que en el hiperaldosteronismo *secundario* el estímulo es extrasuprarrenal.

Hiperaldosteronismo primario

En el primer paciente en el cual se describió una producción excesiva e inadecuada de aldosterona, la enfermedad se debió a un *adenoma suprarrenal productor de aldosterona* (síndrome de Conn). La mayor parte de los casos se deben a un adenoma unilateral que suele ser de pequeño tamaño y puede aparecer en uno u otro lado. Es muy raro que el hiperaldosteronismo primario se deba a un carcinoma suprarrenal. El hiperaldosteronismo es dos veces más frecuente en las mujeres que en los varones, suele aparecer entre los 30 y los 50 años de edad, y se encuentra aproximadamente en 1% de los pacientes hipertensos estudiados al azar, sin embargo, la prevalencia puede alcanzar 5%, dependiendo de los criterios y la población estudiada. En muchos de los casos con manifestaciones clínicas y bioquímicas de hiperaldosteronismo primario, durante la cirugía no se encuentra un adenoma solitario. En lugar de ello, estos pacientes tienen una *hiperplasia nodular bilateral de la corteza suprarrenal.* En la literatura esta enfermedad se denomina también *hiperaldosteronismo idiopático* o *hiperplasia nodular*. Su causa es desconocida.

Signos y síntomas

En el túbulo renal distal, la hipersecreción de aldosterona aumenta el intercambio de sodio intratubular con el potasio y los hidrogeniones secretados a la luz tubular, lo que agota progresivamente el potasio corporal provocando hipopotasiemia. La mayoría de los pacientes tiene hipertensión diastólica, que puede ser muy grave, y cefalea. Es probable que la hipertensión se deba al aumento de la reabsorción de sodio y a la expansión del volumen de líquido extracelular. El *déficit de potasio* es responsable de la debilidad muscular y la fatiga, porque el potasio influye sobre la membrana de la célula muscular. La poliuria se debe a la menor capacidad renal para concentrar la orina y suele acompañarse de polidipsia. Sin embargo, algunos individuos con enfermedad leve,

en particular con hiperplasia bilateral, pueden tener concentraciones normales de potasio y, por este motivo, carecer de síntomas relacionados con hipopotasiemia.

Existen signos electrocardiográficos y radiográficos de hipertrofia ventricular izquierda secundarios a la hipertensión. Sin embargo, la hipertrofia ventricular izquierda está desproporcionada respecto del nivel de la presión sanguínea cuando se compararon individuos con hipertensión esencial, y se presenta regresión de la hipertrofia aun si la presión sanguínea no está mermada después de retirar un aldosteronoma. Los signos electrocardiográficos de la hipopotasiemia consisten en ondas U acusadas, arritmias cardíacas y extrasístoles. Es característica la ausencia de edemas si no hay insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal u otros procesos patológicos previos (p. ej., tromboflebitis). Sin embargo, las alteraciones estructurales de la circulación cerebral, de los vasos retinianos y de los riñones son más frecuentes de lo que cabría predecir por el nivel y la duración de la hipertensión. Hasta 50% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen proteinuria y la frecuencia de insuficiencia renal llega a 15%. Por tanto, es probable que el exceso de aldosterona induzca daños en el aparato cardiovascular independientemente de sus efectos sobre la presión arterial.

Datos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio dependen de la duración e intensidad del déficit de potasio. La prueba nocturna de concentración de la orina demuestra la incapacidad renal para aumentar la densidad urinaria, probablemente como consecuencia de la hipopo-tasiemia. El pH urinario es neutro o alcalino, debido a la secreción excesiva de iones de amonio y bicarbonato para compensar la alcalosis metabólica.

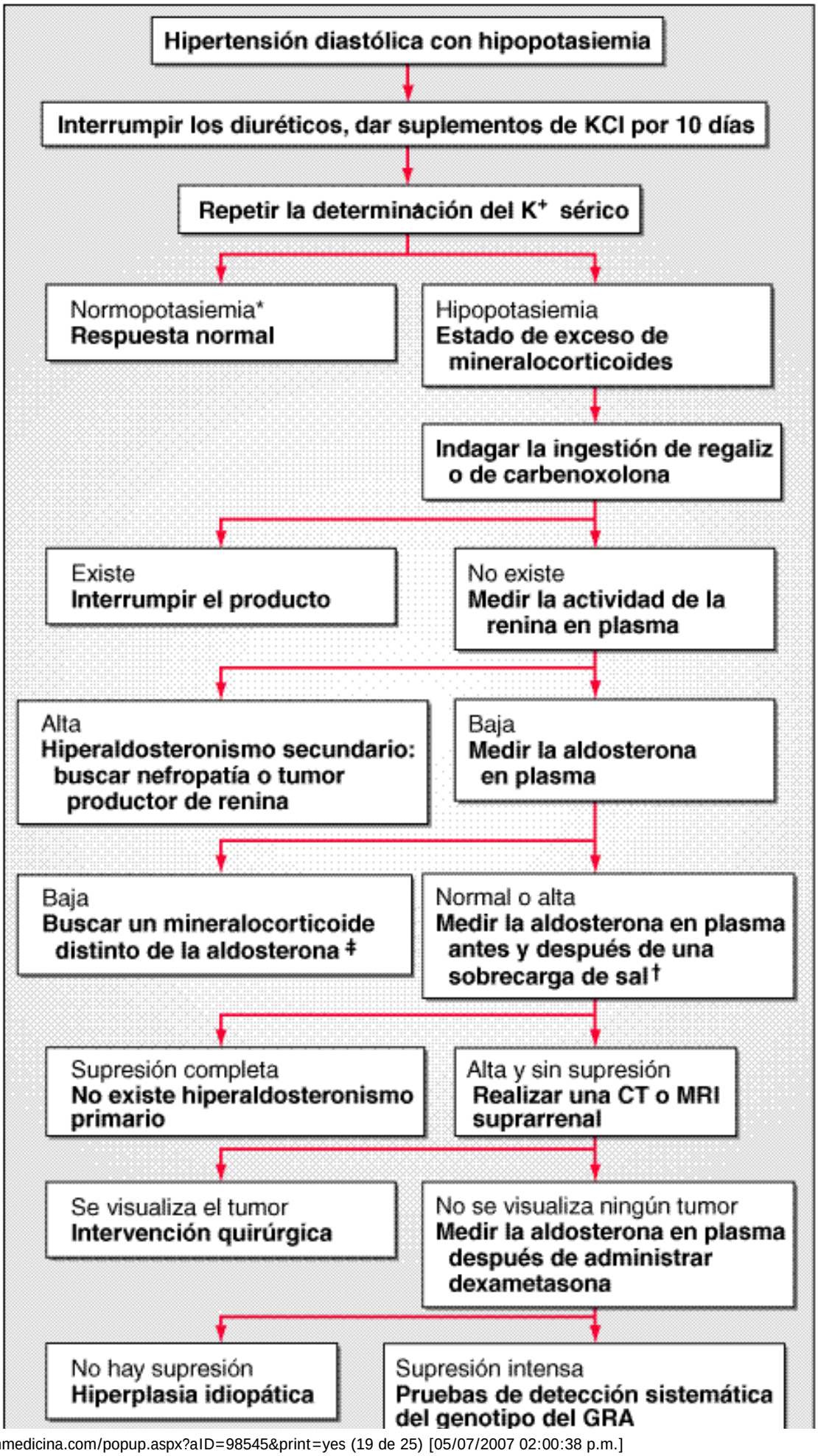
La *hipopotasiemia* puede ser intensa (inferior a 3 mmol/L) indicando que la pérdida del potasio corporal rebasa los 300 mmol. En las formas leves de hiperaldosteronismo primario los niveles de potasio pueden ser normales. La *hipernatriemia* se debe a retención de sodio, pérdida simultánea de agua por la poliuria y a un cambio del nivel de funcionamiento del osmostato. Hay alcalosis metabólica y elevación del bicarbonato sérico debidas a la pérdida de hidrogeniones por la orina y a su paso al interior de las células con déficit de potasio. La alcalosis se perpetúa por la falta de potasio, lo cual aumenta la capacidad del túbulo contorneado proximal para reabsorber el bicarbonato filtrado. Si la hipopotasiemia es intensa, también descienden los niveles séricos de magnesio.

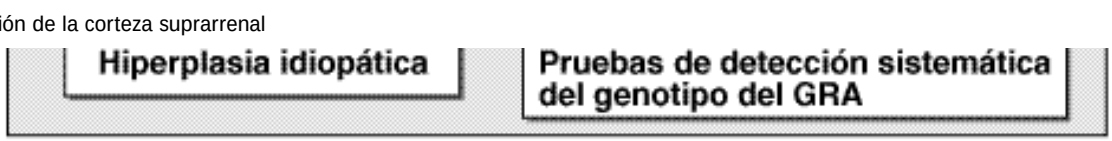
Diagnóstico

El diagnóstico debe sospecharse ante una hipopotasiemia persistente en un paciente sin edemas, que ingiere cantidades normales de sodio y no está siendo tratado con diuréticos que provocan pérdida de potasio (furosemida, ácido etacrínico, tiazidas). Si aparece hipopotasiemia en un paciente hipertenso que está tomando un diurético eliminador de potasio, se debe interrumpir éste y administrar suplementos de potasio. Al cabo de una a dos semanas se vuelve a medir el potasio y si persiste la hipopotasiemia, hay que estudiar al paciente en busca de un síndrome de exceso de

mineralocorticoides (fig. 321-9).

FIGURA 321-9.





Algoritmo diagnóstico para evaluar a los pacientes bajo sospecha de hiperaldosteronismo primario. *El K^+ sérico puede ser normal en algunos pacientes con hiperaldosteronismo que están tomando diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno) o que ingieren poco sodio y mucho potasio. †Este paso no se debe dar si existe hipertensión grave (presión diastólica >115 mmHg), o si hay insuficiencia cardíaca. Además, los niveles séricos de potasio deben corregirse antes de poner un goteo de solución salina. Otros métodos que producen inhibición equiparable de la secreción de aldosterona son la sobrecarga oral de sodio (200 mmol/día durante 3 días) o la administración de 0.2 mg de fludrocortisona cada 12 h durante 3 días. ‡Por ejemplo, síndrome de Liddle, síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides o tumor secretor de desoxicorticosterona. (GRA, aldosteronismo remediable con glucocorticoides [*glucocorticoid-remediable aldosteronism*]; CT, tomografía computadorizada; MRI, resonancia magnética.)

Los criterios diagnósticos del hiperaldosteronismo primario son: 1) hipertensión diastólica sin edemas, 2) hiposecreción de renina (evaluada por la baja actividad de la renina plasmática) que no se eleva, como corresponde, ante una reducción del volumen de los líquidos corporales (bipedismo, déficit de sodio) y 3) hipersecreción de aldosterona, que no se inhibe adecuadamente ante una expansión de volumen.

Es característico que los pacientes con hiperaldosteronismo primario *no presenten edemas,* debido al fenómeno de "escape" de la retención de sodio causada por los mineralocorticoides. Raras veces aparece edema pretibial en los pacientes en los que coexiste una nefropatía con hiperazoemia.

El cálculo de la actividad plasmática de la renina tiene poco valor para distinguir a los pacientes con hiperaldosteronismo primario de los que padecen hipertensión debida a otras causas. La incapacidad para normalizar la actividad plasmática de la renina durante las maniobras que provocan una reducción de volumen es un criterio válido para el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario, pero la inhibición de la actividad de la renina también ocurre en cerca de 25% de los pacientes con hipertensión esencial.

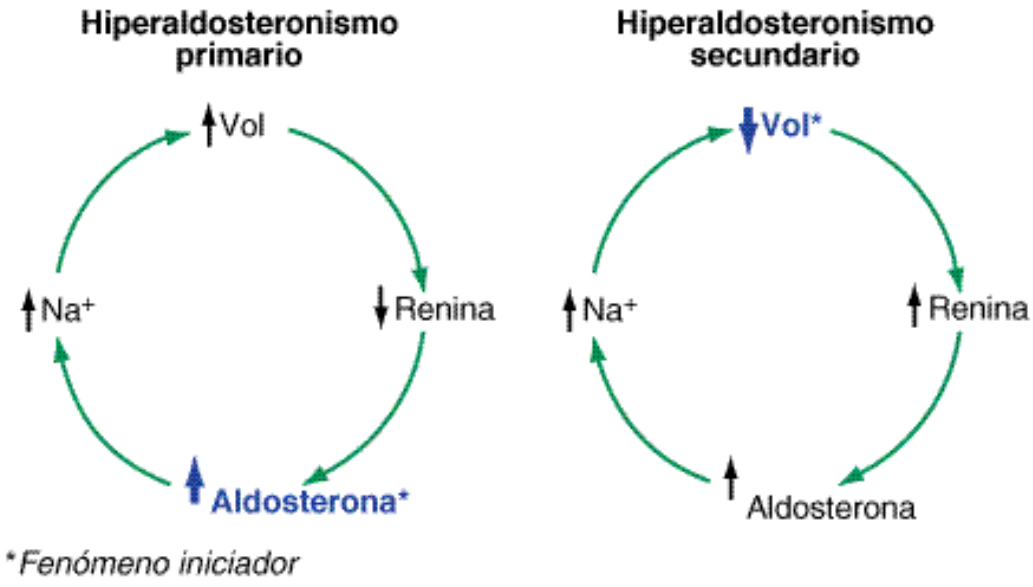
Aunque la determinación de renina aislada carece de especificidad, el cociente entre la aldosterona sérica y la actividad de la renina plasmática es una herramienta muy útil de detección sistemática. Un cociente elevado (>30) cuando la aldosterona se expresa en ng/100 ml y la actividad de renina plasmática en ng/ml/h, sugiere fuertemente secreción autónoma de aldosterona. Las concentraciones de aldosterona deben pasar de 500 pmol/L (más de 15 ng/100 ml) cuando no se restringe la ingestión de sal. Algunos centros miden la relación de la actividad plasmática aldosterona/renina en todo paciente hipertenso normopotasiémico difícil de controlar, y no sólo en quienes experimentan hipopotasiemia. En último término, para diagnosticar un hiperaldosteronismo primario es necesario demostrar la falta de inhibición de la secreción de aldosterona (fig. 321-9). La autonomía que muestran los tumores secretores de aldosterona en estos pacientes se refiere únicamente a su resistencia para suprimir la secreción de aldosterona ante una expansión de volumen; esos tumores pueden responder de forma normal o supranormal a estímulos como una sobrecarga de potasio o la administración intravenosa de corticotropina.

Una vez demostrada la hiposecreción de renina y la falta de inhibición de la secreción de aldosterona, los adenomas productores de aldosterona deben ser localizados por medio de CT abdominal, empleando un equipo de alta resolución, ya que muchos aldosteronomas miden menos de 1 cm. Si la CT es negativa, con el cateterismo percutáneo transfemoral de ambas venas suprarrenales y la toma de muestras de sangre se puede demostrar una elevación al doble o al triple de las concentraciones plasmáticas de aldosterona en el lado afectado. En los casos de hiperaldosteronismo secundario a hiperplasia nodular cortical no se encuentran diferencias entre un lado y otro. Es importante obtener las muestras de sangre venosa simultáneamente, si esto es posible, y medir también las concentraciones de cortisol para descartar una localización falsa que esté reflejando una elevación de los niveles de aldosterona inducida por ACTH o estrés. En los pacientes con adenoma, el cociente aldosterona/cortisol se lateraliza hacia el lado de la lesión.

Diagnóstico diferencial

Los pacientes con hipertensión e hipopotasiemia pueden tener hiperaldosteronismo primario o secundario (fig. 321-10). Para distinguir entre estos dos procesos es útil medir la actividad plasmática de la renina. La elevación en el plasma de los niveles de renina en los pacientes con hipertensión acelerada indica hiperaldosteronismo secundario; en cambio, los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen inhibición de las concentraciones plasmáticas de renina. Efectivamente, en los pacientes con niveles séricos de potasio <2.5 mmol/L, un cociente elevado entre la aldosterona en plasma y la actividad plasmática de la renina en una muestra de sangre aleatoria suele ser suficiente para establecer el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, sin necesidad de más pruebas. En los pacientes con hipertensión e hipopotasiemia grave, se debe pensar también en producción ectópica de corticotropina.

FIGURA 321-10.



Respuesta del circuito de la regulación del volumen por la renina-aldosterona en el hiperaldosteronismo primario y en el hiperaldosteronismo secundario.

El hiperaldosteronismo primario debe diferenciarse de otros *estados de exceso de mineralocorticoides.* Los estados mineralocorticoideos no aldosterónicos muestran supresión de la renina plasmática y niveles bajos de aldosterona. El problema más frecuente es distinguir entre el hiperaldosteronismo debido a un adenoma y el causado por hiperplasia nodular bilateral idiopática. Esta distinción es importante porque la hipertensión relacionada con la hiperplasia idiopática no suele resolverse con la suprarrenalectomía bilateral, mientras que la hipertensión que acompaña a los tumores productores de aldosterona mejora o se cura al extirpar el adenoma. Aunque los pacientes con hiperplasia nodular bilateral idiopática tienden a mostrar hipopotasiemia menos intensa, menor secreción de aldosterona y mayor actividad plasmática de renina que los pacientes con hiperaldosteronismo primario, es imposible distinguirlos basándose sólo en criterios clínicos o bioquímicos. La mayoría de los pacientes con una lesión unilateral tiene un descenso postural anormal de la aldosterona en plasma y unos niveles plasmáticos de 18-hidroxicorticosterona elevados, pero estas pruebas tienen poco valor diagnóstico limitado en los casos concretos, ya que algunos pacientes con adenoma presentan una elevación de la aldosterona en plasma al adoptar la posición de pie, el llamado aldosteronoma que responde a renina. Para establecer el diagnóstico definitivo lo mejor es realizar estudios radiográficos, incluido el cateterismo bilateral de las venas suprarrenales, como se ha señalado anteriormente.

En algunos casos, los pacientes hipertensos con alcalosis hipopotasiémica tienen adenomas que secretan desoxicorticosterona. Estos pacientes presentan niveles bajos de actividad plasmática de la renina, pero las concentraciones de aldosterona son normales o bajas, lo que sugiere el diagnóstico de un exceso de mineralocorticoides debido a una hormona distinta a la aldosterona. Existen algunos procesos hereditarios que muestran características clínicas similares a las del hiperaldosteronismo primario (véase más adelante en este capítulo).

Tratamiento

El hiperaldosteronismo primario debido a un adenoma suele tratarse con la extirpación quirúrgica del tumor. En la medida de lo posible, se aconseja la técnica laparoscópica. Ahora bien, en muchos casos es eficaz la restricción del sodio en la dieta y la administración de un antagonista de la aldosterona, como la espironolactona. La hipertensión y la hipopotasiemia responden con frecuencia a dosis de 25 a 100 mg de espironolactona cada 8 h. En algunos pacientes se han obtenido buenos resultados durante años con tratamiento farmacológico, aunque en los varones el tratamiento prolongado puede provocar efectos secundarios como ginecomastia, disminución de la libido e impotencia.

Cuando se sospecha hiperplasia bilateral idiopática, la cirugía está indicada sólo en caso de que exista hipopotasiemia importante acompañada de síntomas que no se corrigen con el tratamiento médico, por ejemplo, con espironolactona, triamtereno o amilorida. La hipertensión de la hiperplasia idiopática no mejora con la suprarrenalectomía bilateral.

Hiperaldosteronismo secundario

El *hiperaldosteronismo secundario* consiste en una producción elevada de aldosterona que aparece en respuesta adecuada a la activación del sistema renina-angiotensina (fig. 321-10). La formación de aldosterona es a menudo mayor en los pacientes con hiperaldosteronismo secundario que en los que presentan hiperaldosteronismo primario. El primer caso suele acompañar a la fase acelerada de la hipertensión o a un proceso edematoso subyacente. En el embarazo, el hiperaldosteronismo secundario es una respuesta fisiológica normal al aumento de los niveles circulantes del sustrato de la renina y de la actividad plasmática de la renina inducido por los estrógenos, así como a los efectos antialdosterona de los progestágenos.

En los estados de hipertensión, el hiperaldosteronismo secundario se debe a la producción excesiva de renina, ya sea primaria (reninismo primario), o secundaria a la disminución del flujo sanguíneo y de la presión de perfusión en los riñones (fig. 321-10). La hipersecreción secundaria de renina puede deberse a estenosis de una o ambas arterias renales principales por ateroesclerosis o por hiperplasia fibromuscular. También existe una hiperproducción renal de renina en la nefroesclerosis arteriolar grave (hipertensión maligna) y en la vasoconstricción renal intensa (fase acelerada de la hipertensión). El hiperaldosteronismo secundario se caracteriza por alcalosis hipopotasiémica, aumento moderado a intenso de la actividad de la renina en plasma y elevación moderada o intensa de las concentraciones de aldosterona.

El hiperaldosteronismo secundario con hipertensión también puede deberse a tumores raros que producen renina (reninismo primario). Estos pacientes presentan las características bioquímicas de la hipertensión renovascular, pero el defecto primario es la secreción de renina por un tumor de células yuxtaglomerulares. El diagnóstico puede hacerse demostrando la vascularización renal normal y la existencia de una lesión ocupante de espacio en el riñón por técnicas radiográficas, así como comprobando una elevación unilateral de la actividad de la renina en la vena renal. Raras veces estos tumores se forman en otros tejidos, como el ovario.

Se encuentra hiperaldosteronismo secundario en muchos estados de *edema.* La secreción de aldosterona suele aumentar en los pacientes con edemas causados por cirrosis o síndrome nefrótico. En la insuficiencia cardíaca congestiva, la elevación de la secreción de aldosterona varía con la gravedad de la insuficiencia cardíaca. Al parecer, el estímulo para la liberación de aldosterona en estos procesos es la *hipovolemia arterial,* la hipotensión, o ambas. Las tiazidas y la furosemida con frecuencia exageran el hiperaldosteronismo secundario por la disminución de volumen; en este caso, la hipopotasiemia, y a veces la alcalosis, pueden convertirse en signos importantes. En ocasiones aparece hiper-aldosteronismo secundario sin edemas ni hipertensión (véase síndromes de Bartter y Gitelman, más adelante en este capítulo).

Aldosterona y lesión cardiovascular

Aunque han sido muchos los estudios en los que se ha investigado la función que desempeña la angiotensina II en la mediación de la lesión cardiovascular, hay pruebas que indican que la aldosterona también ejerce una poderosa influencia que es independiente de la angiotensina II. Los

pacientes con hiperaldosteronismo primario (en los que las concentraciones de angiotensina II suelen ser muy bajas) tienen mayor incidencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (*left ventricular hypertrophy*, LVH), albuminuria y accidentes vasculares cerebrales que los que tienen hipertensión esencial. Los modelos animales de experimentación de hiperaldosteronismo secundario (administración intravenosa de angiotensina) o hiperaldosteronismo primario (administración intravenosa de aldosterona) revelan una secuencia fisiopatológica en común. Dentro de los primeros días ocurre activación de moléculas proinflamatorias con un cuadro histológico que consiste en infiltración de macrófagos e inflamación perivasculares, a lo que siguen muerte celular, fibrosis e hipertrofia ventricular. Estos sucesos se previenen si se utiliza un antagonista del receptor de aldosterona o se había efectuado adrenalectomía. Se observa la misma secuencia fisiopatológica en animales con concentraciones medias de aldosterona y lesión cardiovascular, por ejemplo, diabetes mellitus, y en ratas con hipertensión genética. La magnitud de la ingestión de sodio es un cofactor de importancia crítica. Si se restringe de manera importante su ingestión, no ocurrirá lesión aunque se encuentren muy elevadas las concentraciones de aldosterona. Por este motivo, no es en sí misma la concentración de aldosterona la que origina la lesión; lo es más bien su concentración en relación con la concentración o el estado del sodio del individuo.

Cuatro estudios clínicos apoyan estos resultados experimentales. En el estudio RALES se distribuyeron al azar pacientes con insuficiencia cardíaca de tipos II a IV para que recibieran asistencia ordinaria o una dosis baja de espironolactona, un antagonista del receptor de mineralocorticoides. Después de 36 meses, se observó una reducción de 30% de la mortalidad por todas las causas, así como de la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones. Dos estudios efectuados con sujetos hipertensos plantearon la necesidad de aclarar la importancia relativa de reducir la formación de angiotensina II en comparación con el bloqueo del MR para mediar la lesión cardiovascular. Los sujetos se distribuyeron al azar para recibir eplerrenona (antagonista del MR), enalaprilo (inhibidor de la ACE) o ambos fármacos. En el primer estudio los individuos tenían LVH y se decidió que el punto de referencia sería la reducción de la hipertrofia. En el segundo los pacientes sufrían diabetes mellitus y proteinuria, y el punto terminal fue la reducción de esta última. En ambos estudios, los tres grupos de tratamiento lograron reducir de manera sustancial el indicador elegido; sin embargo, el efecto más potente ocurrió en los dos grupos que recibieron tratamiento combinado. En las ramas de monoterapia de la LVH la reducción de ésta fue semejante, en tanto que en el estudio de la proteinuria la eplerrenona produjo una reducción de mayor magnitud que el enalaprilo. El estudio final fue el denominado EPHESUS. Se distribuyeron al azar individuos que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva después de infarto agudo del miocardio para que recibieran el tratamiento ordinario más una dosis pequeña de eplerrenona, o sin ella. La administración de este fármaco redujo la mortalidad de manera importante (15 a 17%), así como las hospitalizaciones relacionadas con problemas cardiovasculares, en comparación con la rama de placebo. Por lo anterior, cabe concluir que estos cuatro estudios clínicos brindan apoyo firme a la hipótesis de que el bloqueo del MR supone una ventaja añadida importante sobre el tratamiento ordinario para reducir la mortalidad cardiovascular y mejorar los indicadores de

referencia. Sin embargo, aún no se ha otorgado la aprobación reguladora.

Síndromes por exceso de andrógenos suprarrenales

El exceso de andrógenos suprarrenales se debe a aumento en la producción de DHEA y de androstenediona, sustancias que se convierten en testosterona en los tejidos extraglandulares; los niveles elevados de testosterona explican la mayor parte de los síntomas de virilización. El exceso de andrógenos suprarrenales puede acompañarse de secreción de mayores o menores cantidades de hormonas suprarrenales y, por tanto, puede manifestarse por síndromes de virilización "puros" o "mixtos", acompañados de exceso de glucocorticoides y de síndrome de Cushing. → ***Para más detalles sobre el hirsutismo y virilización, consúltese el capítulo 44.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hipofunción de la corteza suprarrenal

Los casos de insuficiencia suprarrenal se pueden dividir en dos grandes grupos: 1) los relacionados con incapacidad primaria de la suprarrenal para elaborar hormonas en cuantía suficiente, y 2) los secundarios a formación o liberación inadecuada de ACTH (cuadro 321-6).

Cuadro 321-6. Clasificación de insuficiencia suprarrenal

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA
Destrucción anatómica de la glándula (crónica o aguda)
Atrofia "idiopática" (autoinmunitaria, adrenoleucodistrofia)
Extirpación quirúrgica
Infecciones (tuberculosa, micótica, vírica: especialmente en pacientes con SIDA)
Hemorragias
Invasión: metastásica
Falla metabólica de la producción hormonal
Hiperplasia suprarrenal congénita
Inhibidores enzimáticos (metirapona, ketoconazol, aminoglutetimida)
Fármacos citotóxicos (mitotano)
Anticuerpos bloqueadores de la ACTH
Mutación del gen de los receptores de ACTH
Hipoplasia suprarrenal congénita
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA
Hipopituitarismo debido a enfermedades hipotalámico-hipofisarias
Inhibición del eje hipotálamo-hipofisario
Por esteroides exógenos
Por esteroides endógenos producidos por un tumor

Nota: ACTH, corticotropina.

Déficit corticosuprarrenal primario (enfermedad de Addison)

En la descripción original de la enfermedad de Addison: "languidez y debilidad general, actividad

hipocinética del corazón, irritabilidad gástrica y un cambio peculiar de la coloración de la piel", se resumen las manifestaciones clínicas principales. Los casos avanzados suelen ser fáciles de diagnosticar, pero la identificación de la enfermedad en sus primeras fases puede ser un verdadero problema.

Incidencia

La insuficiencia primaria es bastante rara, puede aparecer a cualquier edad y afecta a ambos sexos por igual. Debido a la frecuencia con que se emplean los esteroides como agentes terapéuticos, la insuficiencia suprarrenal secundaria es bastante frecuente.

Etiología y patogenia

La enfermedad de Addison se debe a la destrucción progresiva de las suprarrenales, que debe alcanzar a más de 90% de las glándulas para que la insuficiencia se manifieste. Las enfermedades granulomatosas crónicas se localizan con frecuencia en las suprarrenales, sobre todo la tuberculosis, pero también la histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la criptococosis. En las primeras series, la tuberculosis producía 70 a 90% de los casos, pero actualmente la causa más frecuente es la atrofia suprarrenal *idiopática*, que probablemente es de mecanismo autoinmunitario. En raras ocasiones se descubren otras lesiones, como adrenoleucodistrofia, hemorragias bilaterales, metástasis tumorales, VIH, citomegalovirus (CMV), amiloidosis, adrenomieloneuropatía, insuficiencia suprarrenal familiar o sarcoidosis.

Aunque la mitad de los pacientes tiene anticuerpos circulantes contra las suprarrenales, la destrucción autoinmunitaria de la glándula probablemente es secundaria a los linfocitos T citotóxicos. Entre los antígenos suprarrenales específicos contra los que pueden dirigirse los autoanticuerpos se encuentran la 21-hidroxilasa (CYP21A2) y la enzima de escisión de la cadena lateral, pero se ignora la importancia de estos anticuerpos en la patogenia de la insuficiencia suprarrenal. Algunos anticuerpos ocasionan insuficiencia suprarrenal al bloquear la unión de la ACTH con sus receptores. Algunos pacientes tienen también anticuerpos contra la tiroides, las paratiroides y el tejido gonadal (cap. 330). Asimismo, existe mayor incidencia de tiroiditis linfocítica crónica, insuficiencia ovárica prematura, diabetes mellitus de tipo 1 e hipotiroidismo o hipertiroidismo. La aparición de dos o más de estos procesos endocrinos autoinmunitarios en una misma persona caracteriza al síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo II. Otras manifestaciones son anemia perniciosa, vitíligo, alopecia, esprue no tropical y miastenia grave. Dentro de las familias se observan muchas generaciones que están afectadas por una o más de las enfermedades citadas. El síndrome poliglandular de tipo II se debe a un gen mutante situado en el cromosoma 6, y se relaciona con los alelos B8 y DR3 de los antígenos leucocíticos humanos (*human leukocyte antigen*, HLA).

El síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo I está integrado por la combinación de insuficiencia paratiroidea y suprarrenal y candidosis mucocutánea crónica. Otros fenómenos autoinmunitarios que aparecen en este proceso son: anemia perniciosa, hepatitis crónica activa,

alopecia, hipotiroidismo primario e insuficiencia gonadal prematura. Este síndrome se hereda con carácter autosómico recesivo y no se relaciona con los HLA. Está causado por mutaciones en gen de la poliendocrinopatía, candidosis y distrofia ectodérmica autoinmunitarias (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*, APECED) localizado en el cromosoma 21q22.3. El gen codifica un factor de transcripción al que se atribuye una participación en la función de los linfocitos. El síndrome de tipo I suele aparecer en la niñez, mientras que el de tipo II suele manifestarse en la vida adulta.

Hay que mantener siempre la sospecha clínica de una insuficiencia suprarrenal en los pacientes afectados por SIDA (cap. 173). El citomegalovirus (CMV) afecta habitualmente a las suprarrenales (la llamada adrenalitis necrosante por citomegalovirus), y se ha descrito afección suprarrenal producida por *Mycobacterium avium-intracellulare, Cryptococcus* y sarcoma de Kaposi. A veces, la insuficiencia suprarrenal de los pacientes con SIDA no se manifiesta clínicamente, pero es frecuente que las pruebas de reserva suprarrenal den resultados anormales. Al interpretar las pruebas de la función corticosuprarrenal es muy importante recordar que ciertos fármacos, como la rifampicina, la fenitoína, el ketoconazol, el megestrol y los opiáceos, pueden causar o potenciar la insuficiencia suprarrenal. En los pacientes tratados con anticoagulantes, y en los portadores de anticoagulantes circulantes y estados de hipercoagulabilidad, como el síndrome antifosfolípido, se dan casos de hemorragia e infarto suprarrenales.

Existen varias causas genéticas raras de insuficiencia suprarrenal que se presentan fundamentalmente en la lactancia y en la niñez (véase más adelante en este capítulo).

Signos y síntomas clínicos

La insuficiencia corticosuprarrenal debida a la destrucción lenta de las suprarrenales se caracteriza por el comienzo insidioso de fatiga fácil, debilidad, anorexia, náuseas y vómitos, pérdida de peso, pigmentación de la piel y las mucosas, hipotensión y, en ocasiones, hipoglucemia (cuadro 321-7). Según la duración y la intensidad de la hipofunción suprarrenal, las manifestaciones varían desde una ligera fatiga crónica hasta un choque fulminante, que aparece si hay destrucción aguda de las glándulas, como fue descrito por Waterhouse y Friderichsen.

Cuadro 321-7. Frecuencia de los signos y síntomas de la insuficiencia suprarrenal

Signo o síntoma	Porcentaje de pacientes
Debilidad	99
Pigmentación cutánea	98
Pérdida de peso	97
Anorexia, náuseas y vómitos	90
Hipotensión (<110/70)	87
Pigmentación de mucosas	82
Dolor abdominal	34
Apetencia por la sal	22
Diarrea	20
Estreñimiento	19
Síncope	16
Vitíligo	9

La *astenia* es el síntoma principal. Al principio puede ser esporádica y más importante en los momentos de estrés; a medida que la función suprarrenal se deteriora, el paciente está continuamente fatigado y necesita reposo en cama.

La *hiperpigmentación* puede faltar o ser muy llamativa. Habitualmente aparece como un oscurecimiento difuso de color moreno, pardo, o bronceado en ciertas regiones como los codos o los surcos de las manos, y en las zonas que están normalmente pigmentadas, como las aréolas que rodean los pezones. En las mucosas pueden aparecer placas de color negro azulado. Algunos pacientes presentan efélides oscuras, y a veces hay, paradójicamente, áreas irregulares de vitíligo. Un signo precoz es la persistencia del bronceado cutáneo que sigue a la exposición al sol.

Es frecuente la *hipotensión arterial*, que se acentúa con la postura, y la presión arterial puede ser del orden de 80/50 o menos.

A menudo las *alteraciones de la función gastrointestinal* son la primera manifestación. Los síntomas varían desde una ligera anorexia con pérdida de peso hasta la aparición fulminante de vómitos, diarrea y dolor abdominal impreciso, a veces tan intenso como para confundirse con un abdomen agudo. Los pacientes pueden tener cambios de personalidad, que habitualmente consisten en inquietud e irritabilidad excesivas. El refuerzo de las percepciones sensoriales gustativas, olfatorias y auditivas es reversible con el tratamiento. En la mujer puede haber pérdida del vello axilar y púbico por ausencia de los andrógenos suprarenales.

Datos de laboratorio

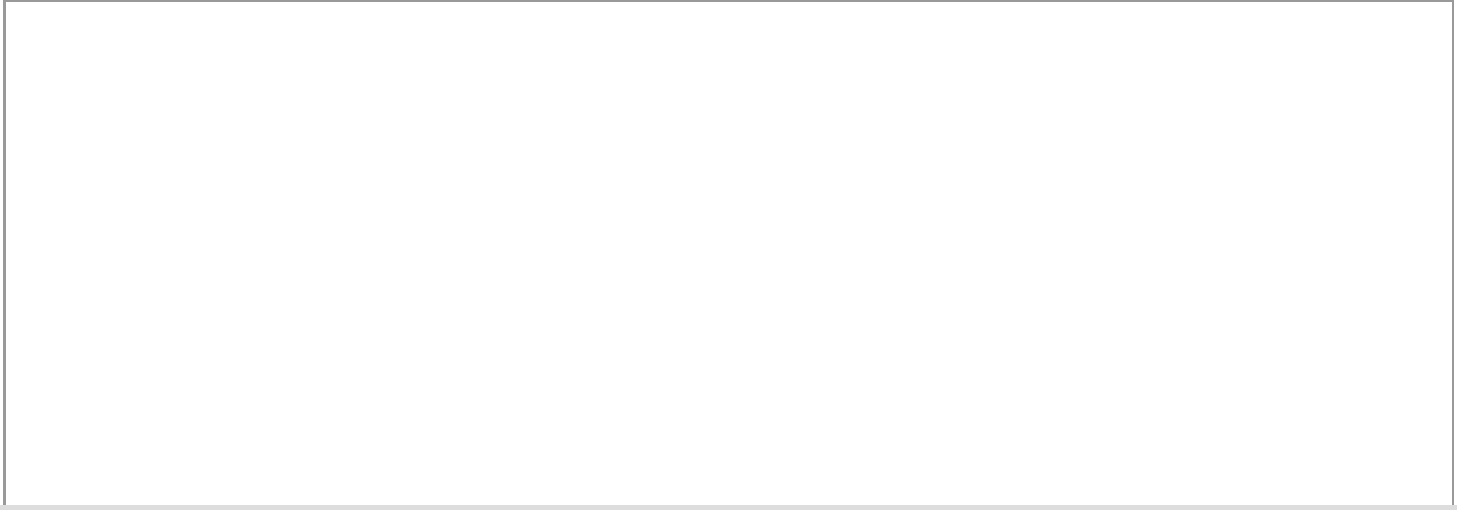
En las primeras fases de la destrucción gradual de las suprarrenales puede que no haya alteraciones evidentes de los parámetros sistemáticos de laboratorio, pero la reserva suprarrenal está disminuida; es decir, aunque la secreción basal de esteroides sea normal, su elevación después de

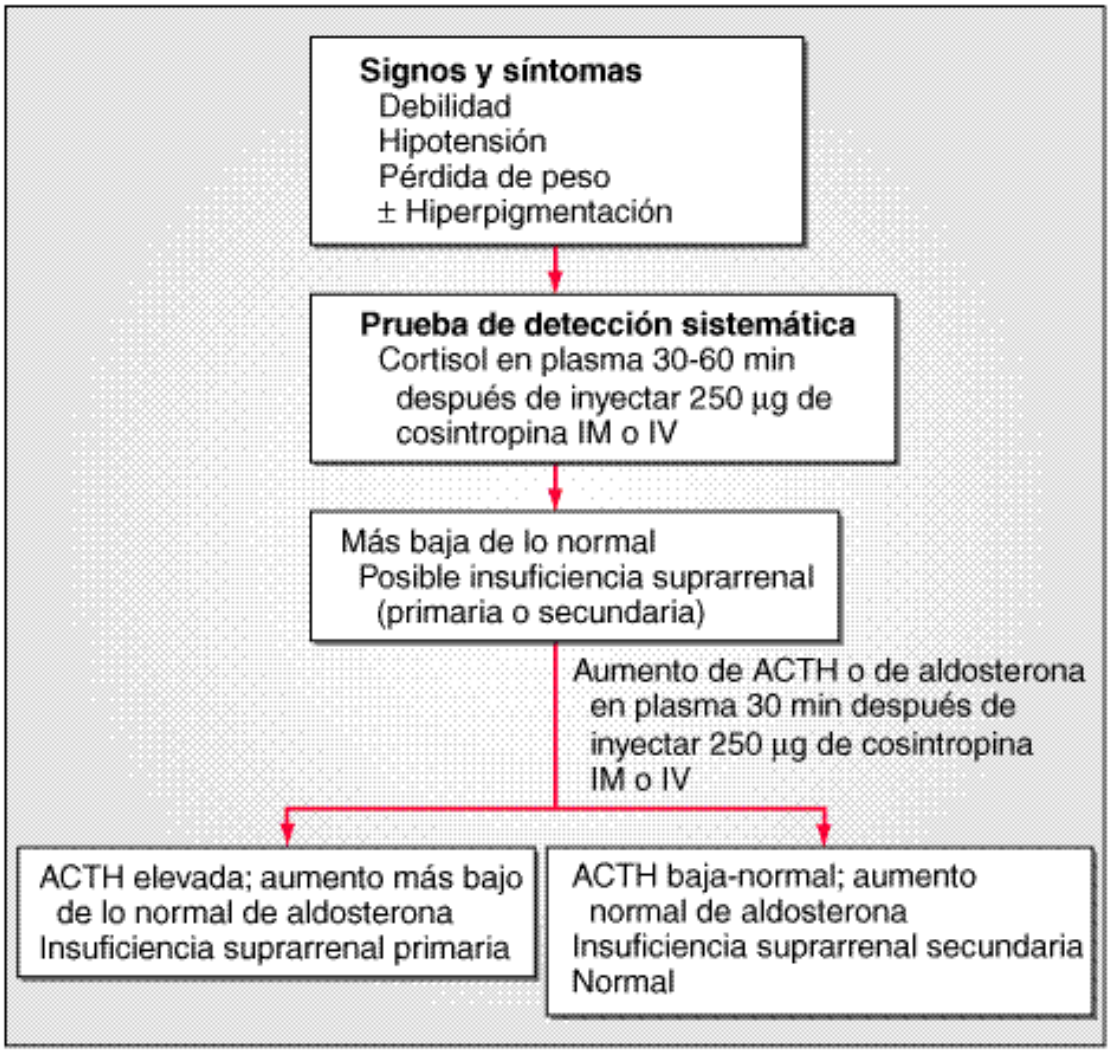
un estrés es inferior a lo normal. Al estimular las suprarrenales con ACTH se descubren alteraciones en esta fase de la enfermedad, como elevación inferior a lo normal o falta absoluta de elevación de los niveles de cortisol. En fases más avanzadas de la destrucción suprarrenal disminuyen los niveles séricos de sodio, cloruro y bicarbonato, mientras que el potasio sérico se eleva. Hay hiponatriemia por pérdida de sodio por la orina (causada por déficit de aldosterona) y desplazamiento del sodio hacia el compartimiento intracelular. Esta pérdida del sodio extravascular reduce el volumen de líquido extracelular y acentúa la hipotensión. Las concentraciones plasmáticas elevadas de vasopresina y angiotensina II favorecen la hiponatriemia al disminuir la depuración de agua libre. La hiperpotasiemia se debe a los efectos combinados de déficit de aldosterona, reducción del filtrado glomerular y acidosis. Los niveles basales de cortisol y aldosterona son más bajos de lo normal y no aumentan después de administrar ACTH. Por razones desconocidas, 10 a 20% de los pacientes tiene hipercalcemia ligera o moderada. Los cambios en el electrocardiograma son inespecíficos, y el electroencefalograma muestra una reducción y lentificación generalizada del trazado. También puede haber anemia normocítica, linfocitosis relativa y eosinofilia moderada.

Diagnóstico

El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal se hace con la prueba de estimulación de ACTH que evalúe la capacidad de reserva de las suprarrenales para producir esteroides (véanse anteriormente los protocolos de la prueba de la ACTH). En resumen, la mejor prueba de detección sistemática es la respuesta del cortisol a los 60 min tras la inyección de 250 μg de cosintropina por vía intramuscular o intravenosa. Los niveles de cortisol deben superar los 495 nmol/L (18 μg/100 ml). Si la respuesta es anormal, se pueden diferenciar la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria midiendo los niveles de aldosterona en las mismas muestras de sangre. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, el incremento de la aldosterona será normal [≥150 pmol/L (5 ng/100 ml)], mientras en la insuficiencia primaria será anormal. Además, en la insuficiencia suprarrenal primaria, la ACTH plasmática y los péptidos relacionados (β-LPT) están elevados por la pérdida de la habitual relación de retroacción cortisol-hipotálamo-hipófisis, mientras que en la insuficiencia suprarrenal secundaria los valores de ACTH son bajos o "inadecuadamente normales" (fig. 321-11).

FIGURA 321-11.





Algoritmo diagnóstico para evaluar a los pacientes con presunta insuficiencia suprarrenal. Los niveles de ACTH en plasma están bajos en la insuficiencia suprarrenal secundaria. En los casos debidos a tumores hipofisarios o a hipopituitarismo idiopático existe déficit de otras hormonas hipofisarias. Por otro lado, el déficit de ACTH puede ser aislado, como se observa después del uso prolongado de glucocorticoides exógenos. Como los niveles sanguíneos aislados obtenidos en estas pruebas de detección sistemática no siempre son concluyentes, en ocasiones es necesario confirmar el diagnóstico con un goteo continuo de ACTH durante 24 h. Los sujetos normales y los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria pueden distinguirse con las pruebas de la metirapona y de tolerancia a la insulina.

Diagnóstico diferencial

Como la debilidad y la fatiga son frecuentes, el diagnóstico precoz de la insuficiencia suprarrenal puede ser difícil. Ahora bien, la coincidencia de molestias gastrointestinales leves, pérdida de peso, anorexia y la sospecha de una hiperpigmentación obliga a realizar una prueba de estimulación con ACTH para descartar insuficiencia suprarrenal, especialmente antes de empezar a dar esteroides. La pérdida de peso es útil para evaluar la importancia de la debilidad y el malestar. La pigmentación de origen racial puede ser un problema, pero el paciente con destrucción suprarrenal paulatina suele relatar un *aumento reciente* y progresivo de la pigmentación. En cambio, no suele haber hiperpigmentación cuando la destrucción de las glándulas es rápida, como en la hemorragia suprarrenal bilateral. El hecho de que otras enfermedades produzcan hiperpigmentación también representa un problema, pero en la insuficiencia suprarrenal el aspecto y la distribución del

pigmento suelen ser característicos. Cuando hay dudas, la medición de los niveles de ACTH y las pruebas de la reserva suprarrenal con un goteo de ACTH permiten distinguir claramente el proceso subyacente.

Tratamiento

Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal deben ser tratados con hormonoterapia restitutiva. Estos pacientes requieren una detallada información sobre su enfermedad. El tratamiento restitutivo debe corregir los déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides. El fármaco principal es la hidrocortisona (cortisol). En la mayoría de los adultos la dosis (según su tamaño) es de 20 a 30 mg/día. Se aconseja tomar el glucocorticoide con las comidas o, si no es práctico, con leche o algún antiácido, porque el fármaco puede exagerar la acidez gástrica y ejercer efectos tóxicos sobre la mucosa del estómago. Para imitar el ritmo suprarrenal diurno, se tomarán dos tercios de la dosis por la mañana y un tercio al final de la tarde. Algunos pacientes muestran insomnio, irritabilidad y excitación mental al comienzo del tratamiento; en ellos conviene reducir la dosis. Otras situaciones que pueden necesitar dosis menores son la hipertensión y la diabetes mellitus. Los obesos y los pacientes que toman antiepilépticos pueden necesitar dosis mayores. No parece que las mediciones de la ACTH o el cortisol en plasma, ni los niveles de cortisol en orina, sirvan para determinar la dosis idónea de glucocorticoides.

Como la administración restitutiva de glucocorticoides no repone la fracción mineralocorticoide de las hormonas suprarrenales, suele ser necesario añadir un mineralocorticoide. Esto se consigue administrando 0.05 a 0.1 mg de fludrocortisona diarios por vía oral. Además, hay que aconsejar a los pacientes que tomen constantemente una cantidad generosa de sal (3 a 4 g/día).

Para saber si el tratamiento con mineralocorticoides es suficiente se pueden determinar la presión arterial y los electrólitos séricos. La presión arterial debe ser normal aunque se produzcan cambios posturales; y también deben ser normales los niveles séricos de sodio, potasio, creatinina y nitrógeno ureico. La medición de los niveles de renina en plasma puede servir para ajustar las dosis.

En mujeres con insuficiencia suprarrenal, los niveles de andrógenos también son bajos. Por ello algunos médicos piensan que el tratamiento sustitutivo diario con 25 a 50 mg de DHEA puede mejorar la calidad de vida y la densidad ósea.

A excepción de la gastritis, las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son *raras* en las dosis que se aconsejan en la insuficiencia suprarrenal. Las complicaciones de la terapéutica con mineralocor-ticoides consisten en hipopotasiemia, hipertensión, cardiomegalia e incluso insuficiencia cardíaca congestiva debida a retención de sodio. Conviene medir periódicamente el peso corporal, el potasio sérico y la presión arterial. Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal deben llevar consigo una tarjeta o placa de identificación, han de estar adiestrados para autoinyectarse esteroides por vía parenteral y deben estar afiliados a un sistema de alerta médica.

Problemas terapéuticos especiales

Durante una enfermedad intercurrente, especialmente si existe fiebre, hay que duplicar la dosis de

hidrocortisona; si la enfermedad es grave, deben darse 75 a 150 mg/día. Si no pueden administrarse por vía oral hay que emplear la vía parenteral. Del mismo modo, deben administrarse glucocorticoides adicionales antes de una intervención quirúrgica o una extracción dental. Además, hay que aconsejar a los pacientes que aumenten la dosis de fludrocortisona y añadan más sal a la dieta habitual si hacen ejercicio físico intenso y sudan mucho, en los ambientes calurosos, y si tienen molestias gastrointestinales, como en caso de diarrea. Una medida sencilla consiste en añadir a la dieta diaria habitual una a tres tazas de caldo con sal (una taza de caldo de ternera o de pollo contiene 35 mmol de sodio). Véase en el cuadro 321-8 una pauta representativa del tratamiento esteroideo en un paciente con insuficiencia suprarrenal que va a someterse a una intervención de cirugía mayor. Con ella se pretende imitar, el día de la cirugía, la secreción de cortisol de un individuo normal que va a someterse a un estrés importante y prolongado (10 mg/h, 250 a 300 mg/día). Más adelante, si el paciente mejora y no tiene fiebre, se disminuye paulatinamente 20 a 30% de la dosis de hidrocortisona todos los días. No es necesario administrar mineralocorticoides por vía parenteral cuando las dosis de hidrocortisona son mayores de 100 mg/día debido a los efectos mineralocorticoides que tiene la hidrocortisona a esas dosis.

Insuficiencia suprarrenal secundaria

El déficit de ACTH produce insuficiencia corticosuprarrenal *secundaria*; puede ser un déficit selectivo, como el que aparece después de administrar prolongadamente glucocorticoides en exceso, o puede acompañar al déficit de muchas hormonas hipofisarias (panhipopituitarismo) (cap. 318). Muchos de los síntomas y signos de los pacientes con hipofunción corticosuprarrenal secundaria son iguales a los de los pacientes con la forma primaria de la enfermedad, pero *carecen de la hiperpigmentación* pues los niveles de ACTH y péptidos afines son bajos. En efecto, las concentraciones séricas de ACTH sirven para distinguir la insuficiencia suprarrenal primaria de la secundaria, pues están elevadas en la primera y disminuidas o ausentes en la segunda. Los pacientes con insuficiencia hipofisaria total tienen manifestaciones por carencia de muchas hormonas. Otro dato más que distingue a la insuficiencia corticosuprarrenal primaria es el *nivel casi normal de la secreción de aldosterona* que se encuentra en el hipopituitarismo y en el déficit aislado de ACTH (fig. 321-11). Los pacientes con insuficiencia hipofisaria pueden tener hiponatriemia, bien por dilución, bien secundaria a elevación menor de lo normal de la secreción de aldosterona en respuesta a una restricción de sodio intensa. Sin embargo, la *deshidratación, hiponatriemia* e *hiperpotasiemia* intensas son datos característicos de un déficit acusado de mineralocorticoides y apoyan el diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal primaria.

Los pacientes tratados prolongadamente con esteroides, a pesar de mostrar los estigmas físicos del síndrome de Cushing, padecen insuficiencia suprarrenal debida a la supresión hipófiso-hipotalámica prolongada y a la atrofia suprarrenal secundaria a la ausencia de la ACTH endógena. Estos pacientes muestran dos déficit: una pérdida de reactividad a la ACTH y falta de liberación de ACTH por la hipófisis. Estos casos se caracterizan por niveles bajos de ACTH y cortisol en sangre, una tasa baja de eliminación basal de esteroides, y respuestas anormales a la ACTH y a la metirapona. La

mayoría de los pacientes con insuficiencia suprarrenal inducida por esteroides exógenos acaba recuperando la reactividad normal del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA), pero tardan días a meses en lograrlo. La prueba rápida de ACTH permite evaluar fácilmente la recuperación de la función de dicho eje. Como los niveles de cortisol en plasma después de inyectar cosintropina y durante la hipoglucemia inducida con insulina suelen ser parecidos, la prueba rápida de ACTH permite evaluar la función HPA integrada (véase "Pruebas que miden la respuesta del eje hipófisis-suprarrenal", anteriormente en este capítulo). Algunos investigadores recomiendan el empleo de la prueba de la ACTH con dosis baja (1 mg) cuando se sospecha déficit secundario de ACTH. También se puede evaluar la reserva hipofisaria de ACTH con las pruebas convencionales de la metirapona y la hipoglucemia inducida con insulina.

En los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, los glucocorticoides se administran del mismo modo que en la forma primaria. No suele ser necesario administrar mineralocorticoides, pues se conserva la secreción de aldosterona.

Insuficiencia corticosuprarrenal aguda

La insuficiencia corticosuprarenal aguda puede deberse a varios procesos. Por un lado, las *crisis suprarenales* pueden suponer una intensificación rápida y fulminante de una insuficiencia suprarrenal crónica que, en general, son desencadenadas por sepsis o estrés quirúrgico. Otras veces puede producirse una destrucción hemorrágica aguda de ambas glándulas suprarrenales en sujetos previamente normales. En los niños, este acontecimiento suele ocurrir durante la septicemia por *Pseudomonas* o la meningococemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). En los adultos, el tratamiento anticoagulante o un trastorno de la coagulación pueden causar hemorragia suprarrenal bilateral. En ocasiones, la hemorragia suprarrenal bilateral del recién nacido se debe a un traumatismo durante el parto. Se han observado casos de hemorragia durante el embarazo, después de trombosis idiopática de la vena suprarrenal y como complicación de la venografía (p. ej., infarto de un adenoma). La tercera y más frecuente causa de insuficiencia aguda es la interrupción brusca de los esteroides en pacientes con atrofia suprarrenal debida a un tratamiento prolongado con esteroides. También puede aparecer insuficiencia suprarrenal aguda en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita o con disminución de la reserva suprarrenal cuando toman fármacos capaces de inhibir la síntesis de los esteroides (mitotano, ketoconazol) o de acelerar el metabolismo de los esteroides (fenitoína, rifampicina).

Crisis suprarrenales

La supervivencia a largo plazo de los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal se basa en gran parte en prevenir y tratar las crisis suprarrenales. Por tanto, la aparición de infecciones, traumatismos (que incluyen intervenciones quirúrgicas), molestias digestivas y otras causas de estrés obligan a elevar las dosis de esteroides de inmediato. En los pacientes sin tratamiento, los síntomas previos se acentúan y aparecen náuseas, vómitos y dolor abdominal que pueden ser rebeldes. Es posible que haya fiebre alta o que la temperatura sea normal. El letargo se acentúa

hasta la somnolencia y va seguido de colapso vascular por hipovolemia. En cambio, en los pacientes tratados previamente con glucocorticoides en dosis de mantenimiento pueden faltar la deshidratación o la hipotensión hasta que entran en estado preterminal, pues la secreción de mineralocorticoides suele conservarse. En todos los pacientes con crisis suprarrenal hay que buscar una causa desencadenante.

Tratamiento

La finalidad del tratamiento es reponer los glucocorticoides circulantes y el déficit de sodio y de agua. Por eso debe instituirse un goteo intravenoso de glucosa al 5% en solución salina normal acompañado de una inyección IV rápida de 100 mg de hidrocortisona seguida de un goteo de hidrocortisona a una velocidad de 10 mg/h. Otra pauta es administrar una inyección rápida de 100 mg de hidrocortisona intravenosa cada 6 h. Ahora bien, sólo el goteo continuo mantiene constantemente el cortisol en plasma en los niveles necesarios para combatir el estrés [>830 nmol/L (30 μg/100 ml)]. Para que el tratamiento de la hipotensión sea eficaz es preciso reponer los déficit de glucocorticoides, de sodio y de agua. Si la crisis estuvo precedida de náuseas y vómitos prolongados y hay deshidratación, puede ser necesario administrar varios litros de solución salina en pocas horas. En casos extremos pueden estar indicados los vasoconstrictores, como la dopamina, como auxiliares de la reposición de volumen. Cuando se dan grandes dosis de esteroides, por ejemplo, 100 a 200 mg de hidrocortisona, el paciente recibe un efecto mineralocorticoide máximo, y no es necesario administrar mineralocorticoides adicionales. Una vez lograda la mejoría, la dosis de esteroides se reduce poco a poco en los días siguientes hasta llegar a la dosis de mantenimiento y, si es necesario, se reanuda la administración de mineralocorticoides (cuadro 321-8).

Insuficiencia corticosuprarrenal en pacientes graves

La fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se altera de manera impresionante durante las enfermedades graves como traumatismos, intervenciones quirúrgicas, sepsis y choque. En estas situaciones las concentraciones de cortisol se incrementan cuatro a seis veces, desaparece la variación diurna de esta hormona y sus fracciones libres aumentan en la circulación y en los tejidos diana. La producción inadecuada de cortisol durante las enfermedades graves puede dar por resultado hipotensión, disminución de la resistencia vascular generalizada, choque y muerte.

Un motivo importante de controversias en los individuos supuestamente normales es la correlación de la evolución clínica con los valores de cortisol medidos durante la enfermedad grave. La producción subnormal de cortisol durante las enfermedades graves agudas se ha denominado insuficiencia suprarrenal "funcional" o "relativa". Desde el punto de vista conceptual, la elevación de la concentración de cortisol observada resulta insuficiente para controlar la reacción inflamatoria y para conservar la presión arterial. Si fuera posible identificar a este tipo de pacientes, se les podría ayudar con la administración de cortisol complementario.

No está firmemente establecida en los pacientes graves la concentración de cortisol por debajo de la cual la restitución con glucocorticoides mejoraría el pronóstico, aunque muchos investigadores

consideran que es de 441 nmol/L (15 µg/100 ml) o menos. Por otra parte, en caso de enfermedad grave es poco probable que una concentración de cortisol medida al azar que se encuentre por arriba de 938 nmol/L (34 µg/100 ml) se acompañe de insuficiencia suprarrenal relativa. En los pacientes con valores de cortisol medidos al azar entre 441 y 938 nmol/L (15 y 34 µg/100 ml) la prueba de estimulación con cosintropina puede identificar a aquéllos con disminución de la reserva suprarrenal [incremento de menos de 255 nmol/L (9 µg/100 ml)] que podrían beneficiarse al recibir tratamiento con cortisol complementario. Si en un paciente hipotenso gravemente enfermo se considera el posible diagnóstico de insuficiencia suprarrenal relativa o funcional, deberá iniciarse el tratamiento a base de cortisol complementario inmediatamente después de medir la concentración de esta hormona al azar o de efectuar una prueba de estimulación con cosintropina. El cortisol complementario puede ser particularmente útil en pacientes con choque séptico, pues se ha informado que en estos casos los glucocorticoides reducen la mortalidad y la duración del tratamiento vasopresor. Estos pacientes deben tratarse con inyección rápida de 50 a 75 mg de hidrocortisona por vía intravenosa cada 6 h o con la misma dosis en forma de venoclisis continua. Si los resultados de la medición de la concentración de cortisol en la muestra inicial son normales, se interrumpe el tratamiento. Por otra parte, los pacientes con resultados anormales deben recibir tratamiento durante una semana con reducción progresiva subsecuente de la medicación. Es necesario revalorar la función suprarrenal en quienes sobreviven después de la resolución de la enfermedad grave.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hipoaldosteronismo

El déficit *aislado* de aldosterona acompañado de una producción normal de cortisol ocurre en el hiporreninismo, como defecto biosintético hereditario, a consecuencia de la extirpación quirúrgica de adenomas secretores de aldosterona, durante la administración prolongada de heparina o heparinoides, en las enfermedades pretectales del sistema nervioso y en la hipotensión ortostática grave.

La manifestación común a todas las formas de hipoaldosteronismo es la incapacidad para aumentar adecuadamente la secreción de aldosterona en respuesta a la restricción de sal. La mayoría de los pacientes tiene hiperpotasiemia inexplicable que se acentúa al reducir la ingestión dietética de sodio. En los casos graves hay pérdida de sodio por la orina con ingestión normal de sal, mientras que en las formas más leves sólo hay pérdidas excesivas de sodio por la orina durante la restricción de sal.

Gran parte de los casos de hipoaldosteronismo aislado aparecen en pacientes con déficit de la producción de renina (el llamado hipoaldosteronismo hiporreninémico), sobre todo en los adultos con diabetes mellitus e insuficiencia renal leve, en los que la hiperpotasiemia y la acidosis metabólica son desproporcionadas con respecto al grado de afección renal. Los niveles de renina en plasma no se elevan, como ocurre normalmente, con la restricción de sodio y los cambios posturales. La patogenia es dudosa. Las posibilidades son: nefropatía (lo más probable), neuropatía vegetativa, expansión del volumen de líquidos extracelulares y conversión defectuosa de los precursores de la renina en renina activa. Los niveles de aldosterona tampoco se elevan como ocurre normalmente con la restricción de sal y la disminución de la volemia; este efecto está relacionado probablemente con el hiporreninismo, pues no pueden demostrarse defectos biosintéticos de la secreción de aldosterona. En estos pacientes, la secreción de esta hormona aumenta rápidamente después de la estimulación con ACTH, pero es dudoso que la magnitud de la respuesta sea normal. Por otro lado, la concentración de aldosterona parece ser más baja de lo normal con respecto a la hiperpotasiemia.

El hipoaldosteronismo también puede acompañarse de niveles elevados de renina y niveles bajos o elevados de aldosterona (véase más adelante en este capítulo). En los pacientes muy graves también puede haber hipoaldosteronismo hiporreninémico; su mortalidad suele ser muy alta (80%). No hay hiperpotasiemia. Las posibles explicaciones del hipoaldosteronismo son necrosis suprarrenal

(poco frecuente) o desviación de los mineralocorticoides hacia la vía de los glucocorticoides, posiblemente relacionada con un estímulo prolongado ejercido por la corticotropina.

Antes de diagnosticar un hipoaldosteronismo aislado en un paciente con hiperpotasiemia hay que excluir la "seudohiperpotasiemia" (p. ej., hemólisis, trombocitosis) midiendo el nivel de potasio en *plasma*. El siguiente paso es demostrar una respuesta normal del cortisol al estímulo de la ACTH. Luego debe medirse la respuesta de los niveles de renina y aldosterona a los estímulos (bipedismo, restricción de sodio). Los niveles bajos de renina y aldosterona establecen el diagnóstico de hipoaldosteronismo hiporreninémico. La coincidencia de niveles altos de renina y bajos de aldosterona es compatible con un defecto en la biosíntesis de la aldosterona o con falta de reactividad selectiva a la angiotensina II. Por último, existe un trastorno que imita clínica y bioquímicamente al hipoaldosteronismo con niveles elevados de renina. Sin embargo, los niveles de aldosterona no son bajos sino elevados: se trata del llamado seudohipoaldosteronismo. Este cuadro hereditario se debe a una mutación del canal epitelial del sodio (véase más adelante en este capítulo).

Tratamiento

El tratamiento consiste en corregir el déficit de mineralocorticoides. En la práctica, el equilibrio electrolítico se restablece con la administración de 0.05 a 0.15 mg de fludrocortisona diarios si la ingestión de sal es suficiente (p. ej., 150 a 200 mmol/día). A veces, los pacientes con hipoaldosteronismo hiporreninémico necesitan dosis mayores de mineralocorticoides para corregir la hiperpotasiemia. Esto supone un riesgo especial para los pacientes con hipertensión, insuficiencia renal leve o insuficiencia cardíaca congestiva. Otra posibilidad es reducir la ingestión de sal y administrar furosemida, con lo que pueden mejorar la acidosis y la hiperpotasiemia. En ocasiones resulta eficaz combinar ambos métodos.

Consideraciones genéticas

Enfermedades de los glucocorticoides

Hiperplasia suprarrenal congénita

La hiperplasia suprarrenal congénita (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH) es consecuencia de mutaciones recesivas que provocan un defecto enzimático, entre varios defectos característicos posibles (véase más adelante en este capítulo). Como el cortisol es el principal esteroide suprarrenal regulador de la producción de ACTH y dado que la ACTH estimula el crecimiento y funcionamiento de la suprarrenal, un bloqueo en la síntesis de cortisol puede tener como consecuencia que se facilite la secreción de andrógenos suprarrenales, de mineralocorticoides, o de ambos, dependiendo del lugar de bloqueo enzimático. En la hiperplasia virilizante congénita grave, la producción suprarrenal de cortisol puede estar lo suficientemente afectada como para causar insuficiencia suprarrenal a pesar de la hiperplasia de las glándulas.

La CAH es el trastorno suprarrenal más frecuente de la lactancia y la niñez (cap. 328). El déficit enzimático parcial se puede expresar después de la adolescencia, sobre todo en mujeres con

hirsutismo y oligomenorrea pero con mínima virilización. La hiperplasia suprarrenal de comienzo tardío puede ser la causa de entre 5 y 25% de los casos de hirsutismo y oligomenorrea en la mujer, dependiendo del tipo de población.

Etiología

Se han descrito defectos enzimáticos de la 21-hidroxilasa (CYP21A2), 17α-hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17), 11β-hidroxilasa (CYP11B1) y 3β-HSD2 (fig. 321-2). Aunque se han clonado los genes que codifican estas enzimas, no resulta práctico hacer el diagnóstico de las deficiencias enzimáticas específicas por medio de técnicas genéticas debido al gran número de deleciones y mutaciones sin sentido que existen. La deficiencia de CYP21A2 está estrechamente ligada al locus HLA-B del cromosoma 6, de forma que se puede emplear la tipificación del HLA o el polimorfismo de DNA para detectar a los portadores heterocigotos y diagnosticar a los individuos afectados en algunas familias (cap. 296). La expresión clínica de los diferentes trastornos es variable y va desde virilización en la mujer (CYP2/A2) hasta feminización en el varón (3β-HSD2) (cap. 328).

El virilismo suprarrenal en el sexo femenino en el momento del nacimiento se acompaña de genitales externos ambiguos (*seudohermafroditismo femenino*). La virilización comienza a partir del quinto mes de vida intrauterina. La niña recién nacida presenta aumento del tamaño del clítoris, fusión parcial o completa de los labios y, a veces, presencia de un seno urogenital. Si la fusión de los labios es casi completa, la niña recién nacida tiene un fenotipo que semeja un pene con hipospadias. En el período *posnatal*, la CAH se acompaña de virilización en las niñas y de precocidad isosexual en los varones. Los niveles excesivos de andrógenos dan lugar a un crecimiento acelerado, de forma que la edad ósea es superior a la cronológica. Como el cierre de las epífisis se acelera por el exceso androgénico, el crecimiento se detiene, pero el desarrollo del tronco continúa. El aspecto del niño es el de corta estatura con tronco bien desarrollado.

La forma más frecuente de CAH (95% de los casos), es consecuencia de alteraciones de la CYP21A2. Además del déficit de cortisol, en aproximadamente un tercio de los pacientes existe disminución de la secreción de aldosterona. Por tanto, la deficiencia de CYP21A2 produce virilismo suprarrenal con o sin tendencia a la pérdida de sal como consecuencia del déficit de aldosterona (fig. 321-2).

La deficiencia de CYP11B1 provoca una variante "hipertensiva" de CAH. Ocurren hipertensión e hipopotasiemia como consecuencia del trastorno de la conversión de 11-desoxicorticosterona en corticosterona, lo que provoca la acumulación de 11-desoxicorticosterona, un potente mineralocorticoide. El grado de hipertensión es variable. Los precursores de los esteroides se desvían hacia la vía androgénica.

El déficit de CYP17 se caracteriza por hipogonadismo, hipopotasiemia e hipertensión. Este raro trastorno disminuye la producción de cortisol y desvía los precursores hacia la vía de los mineralocorticoides, causando alcalosis hipopotasiémica, hipertensión y supresión de la actividad renina del plasma. Habitualmente está aumentada la producción de 11-desoxicorticosterona. Como

la hidroxilación de CYP17 es necesaria para la biosíntesis de andrógenos suprarrenales, testosterona y estrógeno gonadales, este defecto se acompaña de inmadurez sexual, niveles elevados de gonadotropina en orina y descenso de la eliminación urinaria de 17-cetoesteroides. Las mujeres sufren amenorrea primaria y ausencia de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. A causa del déficit de producción de andrógenos, los varones tienen genitales externos ambiguos o un fenotipo femenino (*seudohermafroditismo masculino*). Los glucocorticoides exógenos pueden corregir el síndrome hipertensivo y el tratamiento con los esteroides gonadales adecuados normaliza la maduración sexual.

En el déficit de 3β-HSD2 está alterada la conversión de pregnenolona en progesterona, de forma que queda bloqueada la síntesis de cortisol y de aldosterona, con desviación hacia la vía de los andrógenos a través de la 17α-hidroxipregnenolona y la DHEA. Como la DHEA es un andrógeno débil, y dado que este déficit enzimático se da también en la gónada, los genitales del feto masculino se virilizan de forma incompleta o quedan feminizados. En cambio, en la mujer, la hiperproducción de DHEA puede causar una virilización parcial.

Diagnóstico

El diagnóstico de CAH debe considerarse en lactantes que sufren episodios de insuficiencia suprarrenal aguda, pérdida de sal o hipertensión. El hallazgo de hipertrofia de clítoris, fusión de labios o seno urogenital en el sexo femenino, o de precocidad isosexual en los varones, aumenta la sospecha. En lactantes o niños con un defecto de CYP21A2, el aumento de la eliminación de 17-cetoesteroides y el incremento de los niveles plasmáticos de sulfato de DHEA se acompañan de manera característica de aumento en los niveles sanguíneos de 17-hidroxiprogesterona y de la eliminación de pregnantriol, su metabolito urinario. La demostración de niveles elevados de 17-hidroxiprogesterona en el líquido amniótico entre las 14 y 16 semanas de gestación permite el diagnóstico prenatal de las niñas afectadas.

Los episodios de insuficiencia suprarrenal aguda con hiponatriemia, hiperpotasiemia, deshidratación y vómitos sugieren el diagnóstico de una forma de CAH *con pérdida de sal* debida a defectos de CYP21A2. Estos lactantes y niños a menudo tienen ansia de sal y datos de laboratorio que indican déficit tanto de cortisol como de aldosterona.

En la *forma hipertensiva* de la CAH debida a déficit de CYP11B1 se acumulan 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol. El diagnóstico se confirma demostrando niveles aumentados de 11-desoxicortisol en la sangre o un aumento de las cantidades de tetrahidro-11-desoxicortisol en la orina. La elevación de los niveles de 17-hidroxiprogesterona no implica la coexistencia de déficit de CYP21A2.

Los niveles muy elevados de DHEA en orina con niveles bajos de pregnantriol y de metabolitos de cortisol en orina son característicos de los niños con déficit de 3β-HSD2. También puede haber una pérdida de sal importante.

Los adultos con *hiperplasia suprarrenal de comienzo tardío* (déficit parcial de CYP21A2, CYP11B1 o

3β -HSD2) presentan niveles normales o moderadamente elevados de 17-cetoesteroides urinarios y de sulfato de DHEA plasmático. El diagnóstico de déficit parcial se confirma por un nivel basal elevado de un precursor de la biosíntesis del cortisol (como la 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona u 11-desoxicortisol), o por la elevación de uno de estos precursores tras la estimulación con ACTH. La medición de los precursores de esteroides 60 min después de una inyección IV rápida de ACTH suele bastar. La producción de andrógenos suprarrenales se suprime fácilmente con la prueba convencional de dosis baja de dexametasona (2 mg).

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con CAH consiste en la administración diaria de glucocorticoides para suprimir la secreción hipofisaria de ACTH. La prednisona es el fármaco preferido debido a su bajo coste y su vida media de duración intermedia, salvo en el caso de los lactantes, a quienes se les administra hidrocortisona. Los adultos con hiperplasia suprarrenal de comienzo tardío deben tomar en el momento de acostarse una dosis única de un glucocorticoide de acción prolongada o intermedia, a la menor posología que baste para suprimir la secreción hipofisaria de ACTH. La cantidad de esteroides que necesitan los niños con CAH es aproximadamente de una a 1.5 veces la tasa de producción normal de cortisol de 27 a 35 μmol (10 a 13 mg) por metro cuadrado y por día, que se administra en dosis fraccionadas, dos o tres veces al día. Los análisis repetidos de 17-cetoesteroides urinarios, sulfato de DHEA plasmático y precursores de la biosíntesis de cortisol dirigen la pauta de dosificación. También se deben vigilar de cerca el crecimiento y la maduración del esqueleto, porque el tratamiento restitutivo con exceso de glucocorticoides retrasa el crecimiento.

Mutaciones de los receptores

El *déficit aislado de glucocorticoides* es una enfermedad autosómica recesiva rara secundaria a una mutación del receptor de ACTH. Habitualmente, la función mineralocorticoide es normal. La insuficiencia suprarrenal se manifiesta en el transcurso de los dos primeros años de vida habitualmente en forma de hiperpigmentación, convulsiones, episodios frecuentes de hipoglucemia o combinaciones de los mismos. En algunos pacientes la insuficiencia suprarrenal se combina con acalasia y alácrima, el llamado síndrome de Allgrove o de la triple A (*adrenal insufficiency, acalasia, alacrima*). Sin embargo, en algunos pacientes con síndrome de la triple A no se han identificado mutaciones del receptor de ACTH, lo que sugiere que se debe a una anomalía genética diferente. La *hipoplasia suprarrenal congénita* es un trastorno raro ligado al cromosoma X que se debe a una mutación del gen *DAX1*. Este gen codifica un receptor nuclear huérfano que desempeña un papel importante en el desarrollo de la corteza suprarrenal y en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Por tanto, los pacientes presentan signos y síntomas secundarios a deficiencias de los tres esteroides suprarrenales principales (cortisol, aldosterona y andrógenos suprarrenales), así como déficit de gonadotropinas. Finalmente, una causa poco frecuente de hipercortisolismo sin estigmas cushingoides es la *resistencia primaria al cortisol* debida a mutaciones del receptor de glucocorticoides. La resistencia es incompleta porque los pacientes no presentan signos de

insuficiencia suprarrenal.

Trastornos diversos

La adrenoleucodistrofia causa desmielinización grave y muerte prematura en los niños, y la adrenomieloneuropatía se relaciona con una neuropatía motora y sensitiva con paraplejía espástica en los adultos; ambos trastornos se acompañan de niveles circulantes elevados de ácidos grasos de cadena muy larga y provocan insuficiencia suprarrenal. Las mutaciones autosómicas recesivas en el gen de la proteína esteroidogénica reguladora aguda (*steroidogenic acute regulatory*, STAR) causa hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita (cap. 328) que se caracteriza por insuficiencia suprarrenal y esteroidogénesis gonadal defectuosa. Como gen de la proteína STAR media el transporte del colesterol al interior de la mitocondria, las mutaciones de la proteína causan una acumulación masiva de lípidos en las células productoras de esteroides, que es tóxica para la célula.

Enfermedades de los mineralocorticoides

Algunas formas de CAH tienen un componente mineralocorticoide (véase anteriormente en este capítulo). Otras son debidas a una mutación de otras enzimas o canales iónicos importantes a la hora de mediar la acción de la aldosterona o en imitar sus efectos.

Hipermineralocorticismo

Actividad de renina plasmática baja

Raras veces el hipermineralocorticismo se debe a un trastorno de la biosíntesis del cortisol, en concreto de la 11 o 17-hidroxilación. Los niveles de ACTH están elevados, con el consiguiente aumento de la producción del mineralocorticoide 11-desoxicorticosterona. La hipertensión y la hipopotasiemia se corrigen con la administración de glucocorticoides. El diagnóstico definitivo se realiza constatando una elevación de los precursores de la biosíntesis del cortisol en la sangre o la orina, o demostrando de forma directa el defecto genético.

La administración de glucocorticoides también puede mejorar la hipertensión o normalizar la presión, aunque no se identifique déficit de hidroxilasa (fig. 321-9). Estos pacientes tienen niveles de aldosterona normales o ligeramente elevados que no se suprimen en respuesta a la administración de solución salina pero sí responden a dos días de tratamiento con dexametasona (2 mg/día). El trastorno se hereda como rasgo autosómico dominante y se denomina *hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides* (*glucocorticoid-remediable aldosteronism*, GRA). Esta entidad es secundaria a un mosaico de duplicación génica, en el cual el gen promotor de la 11β-hidroxilasa (sometido a control de la ACTH) se fusiona con la secuencia codificadora de la sintasa de aldosterona. De este modo la actividad de esta enzima se expresa ectópicamente, en la zona fascicular, y es regulada por la ACTH de la misma forma en la cual se controla la secreción de cortisol. La mejor manera de realizar la detección sistemática de este trastorno es estudiando la presencia o ausencia del mosaico génico. Como el gen anormal puede estar presente en ausencia de hipopotasiemia, se ignora su frecuencia como causa de hipertensión. Se debe buscar este

trastorno en los sujetos con supresión de la actividad de la renina plasmática e hipertensión de comienzo juvenil o historia de hipertensión de comienzo temprano en los familiares de primer grado. Los individuos afectados de hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides sufren tempranamente accidentes vasculares cerebrales de tipo hemorrágico.

Una vez demostrado el diagnóstico de hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides mediante análisis genéticos, el tratamiento se basa en la administración de glucocorticoides o antimineralocorticoides, como espironolactona, triamtereno o amilorida. Sólo se deben emplear glucocorticoides a dosis bajas, con el fin de evitar un síndrome de Cushing yatrógeno. A menudo es necesario el tratamiento combinado.

Actividad de renina plasmática elevada

El *síndrome de Bartter* se caracteriza por hiperaldosteronismo grave (alcalosis hipopotasiémica) con aumentos moderados o intensos de la actividad de renina e hipercalciuria, pero con presión arterial normal y sin edemas; este trastorno suele iniciarse en la infancia. La biopsia renal muestra hiperplasia yuxtaglomerular. El síndrome de Bartter se debe a una mutación del gen cotransportador de Na-K-2Cl renal. La patogenia implica un trastorno de la conservación renal de sodio o de cloruro. Se cree que la pérdida renal de sodio estimula la secreción de renina y la producción de aldosterona. El hiperaldosteronismo produce disminución de potasio, y la hipopotasiemia aumenta todavía más la producción de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática. En algunos casos, la hipopotasiemia se potencia por un defecto de la conservación renal del potasio.

El *síndrome de Gitelman* es un rasgo autosómico recesivo que se caracteriza por pérdida de sal por los riñones. La consecuencia es la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como sucede en el síndrome de Bartter. Como resultado los individuos afectados presentan tensión arterial baja, hipopotasiemia, hipomagnesemia y bicarbonato sérico elevado. A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Bartter, la eliminación urinaria de calcio está disminuida. El síndrome de Gitelman se debe a mutaciones de pérdida de función en el cotransportador renal de Na-Cl sensible a las tiazidas.

Aumento de la acción mineralocorticoide

El *síndrome de Liddle* es un raro trastorno autosómico dominante que imita un hiperaldosteronismo. El defecto radica en los genes que codifican las subunidades beta o eta del canal de sodio epitelial. Tanto la renina como la aldosterona se encuentran bajas, debido a la activación constitutiva del canal de sodio y al exceso de reabsorción de sodio en el túbulo renal.

Una causa autosómica recesiva rara de hipopotasiemia e hipertensión es el déficit de 11β-HSD II, en el cual el cortisol no se puede convertir en cortisona y por tanto se une al receptor mineralocorticoide y actúa como un mineralocorticoide. Este trastorno, denominado también *síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides* se debe a un defecto del gen que codifica la isoforma renal de la enzima 11β-HSD II. Los pacientes se pueden identificar demostrando un aumento del cociente cortisol/cortisona en orina o por análisis genético. Estos enfermos se tratan

con pequeñas dosis de dexametasona. Aunque ésta es un potente glucocorticoide que suprime la ACTH y la producción endógena de cortisol, tiene menos afinidad por el receptor de mineralocorticoides que el cortisol.

La ingestión de dulces o la masticación de tabaco que contienen algunas formas de regaliz producen un síndrome que simula un hiperaldosteronismo primario. El componente de estas sustancias que provoca la retención de sodio es el ácido glicirrizínico, que inhibe a la 11β-HSD II y, por tanto, permite que el cortisol actúe como un mineralocorticoide. El diagnóstico se confirma o excluye mediante una anamnesis cuidadosa.

Disminución de la producción o la actividad de los mineralocorticoides

En los pacientes con un defecto de la biosíntesis de aldosterona, la transformación de corticosterona en aldosterona está perturbada, debido a una mutación del gen de la sintasa de aldosterona (CYP11B2). Estos pacientes muestran disminución o ausencia de secreción de aldosterona, niveles elevados de renina plasmática y niveles altos de intermediarios de la biosíntesis de aldosterona (corticosterona y 18-hidroxicorticosterona).

El seudohipoaldosteronismo de tipo I (PHA-I) es un trastorno autosómico recesivo que se observa en neonatos y se caracteriza por pérdida de sal, hipotensión, hiperpotasiemia y niveles altos de aldosterona y renina. A diferencia de las mutaciones de ganancia de función que se observan en el canal epitelial de sodio en el síndrome de Liddle, las mutaciones del PHA-I conllevan una pérdida de función de este canal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aplicaciones clínicas farmacológicas de los esteroides suprarrenales

El empleo generalizado de glucocorticoides pone de relieve la necesidad de contar con conocimientos profundos sobre los efectos metabólicos de estos agentes. Antes de instituir el tratamiento con una hormona esteroide suprarrenal, deberán sopesarse los logros esperados con los posibles efectos indeseables. Deben contestarse varias preguntas de importancia antes de comenzar el tratamiento. En primer lugar, ¿qué tan grave es el trastorno? (cuanto más grave, mayor la probabilidad de que sea positiva la relación entre riesgos y beneficios). En segundo lugar, ¿cuál será la duración necesaria del tratamiento? (cuanto más prolongado el tratamiento, mayor el riesgo de efectos adversos). En tercer lugar, ¿presenta el individuo trastornos preexistentes que podrían exacerbar los glucocorticoides? (cuadro 321-9). Si la respuesta a estas interrogantes es positiva, se requerirá una valoración cuidadosa de la relación entre riesgos y beneficios para garantizar que el resultado sea favorable ante el aumento de la probabilidad de que los esteroides dañen a estos pacientes. En el cuadro 321-10 se indican las medidas complementarias para disminuir los efectos metabólicos indeseables. En cuarto lugar, ¿cuál es el mejor preparado?

Cuadro 321-10. Medidas complementarias para disminuir los efectos metabólicos indeseables de los glucocorticoides

Vigilar la ingestión calórica para prevenir el aumento de peso.
Restringir la ingestión de sodio para prevenir el edema y disminuir la hipertensión y la pérdida de potasio.
Administrar potasio complementario si se requiere.
Aplicar tratamiento con algún antiácido, antagonista del receptor H_2, inhibidor de la trifosfatasa de adenosina de H^+-K^+ o una combinación de estas medicaciones.
Instituir un protocolo de administración de esteroides en días alternos si es posible. Los pacientes que reciben tratamiento con esteroides durante un período prolongado deben protegerse mediante un incremento apropiado de la concentración hormonal durante los períodos de tensión aguda. Una regla básica es *duplicar* la dosis de sostén.
Disminuir la osteopenia mediante:
Administración de tratamiento de restitución de hormonas gonadales: 0.625-1.25 mg de estrógenos conjugados proporcionados de manera cíclica con progesterona, a menos que no haya útero; restitución con testosterona en el caso de los varones hipogonadales.

Garantía de una ingestión elevada de calcio (debe aproximarse a unos 1 200 mg/día).
Administración de vitamina D complementaria si están reducidas las concentraciones sanguíneas de calciferol o de 1,25$(OH)_2$ vitamina D.
Administración de un bisfosfonato de manera profiláctica, por vía oral o parenteral, a los pacientes de alto riesgo.

Cuadro 321-9. Lista de procesos que se deben tener presentes antes de administrar glucocorticoides en dosis farmacológicas

Padecer tuberculosis u otra infección crónica (radiografía de tórax, prueba de la tuberculina)
Signos de intolerancia a la glucosa o antecedente de diabetes mellitus durante el embarazo
Signos de osteoporosis anterior (estudio de la densidad ósea en las pacientes posmenopáusicas)
Antecedente de úlcera péptica, gastritis o esofagitis (prueba del guayaco en heces)
Antecedente de hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular
Antecedente de trastornos psicológicos

Consideraciones terapéuticas

Cuando se va a elegir un preparado esteroideo deben tenerse en cuenta varios hechos:

1. *La vida media biológica.* El fundamento del tratamiento en días alternos radica en conseguir que los efectos metabólicos de los esteroides disminuyan durante una parte importante de cada período de 48 h, mientras todavía se mantiene un efecto farmacológico lo bastante duradero para ser eficaz. La vida media demasiado prolongada anularía el primer requisito y la vida media demasiado breve invalidaría el segundo. En general, cuanto más potente es un esteroide, más prolongada es su vida media biológica.
2. *Los efectos mineralocorticoides del esteroide.* La mayoría de los esteroides sintéticos tienen menos efectos mineralocorticoides que la hidrocortisona (cuadro 321-11).
3. *La forma biológicamente activa del esteroide.* La cortisona y la prednisona tienen que convertirse en sus metabolitos biológicamente activos antes de que aparezcan sus efectos antiinflamatorios. Por eso, en un proceso donde se sabe que los esteroides son eficaces y no se ha obtenido respuesta dando dosis suficientes, debe considerarse la conveniencia de sustituir la cortisona o la prednisona por hidrocortisona o prednisolona.
4. *El coste del tratamiento.* Éste es un aspecto importante cuando se requiere la administración a largo plazo. La prednisona es el más barato de todos los preparados esteroideos.
5. *La clase de preparado.* Los esteroides de acción tópica tienen una ventaja neta sobre los administrados por vía oral en disminuir la probabilidad de efectos secundarios generales. Además, algunos esteroides inhalados han sido diseñados para reducir al mínimo los efectos secundarios aumentando su inactivación hepática en caso de ser deglutidos (cap. 236). Sin embargo, todos los esteroides tópicos pueden ser absorbidos a la circulación general.

Cuadro 321-11. Preparados de glucocorticoides

	Potencia estimada[b]	
Nombre de uso habitual[a]	**Glucocorticoide**	**Mineralocorticoide**
DE ACCIÓN BREVE		
Hidrocortisona	1	1
Cortisona	0.8	0.8
DE ACCIÓN INTERMEDIA		
Prednisona	4	0.25
Prednisolona	4	0.25
Metilprednisolona	5	<0.01
Triamcinolona	5	<0.01
DE ACCIÓN PROLONGADA		
Parametasona	10	<0.01
Betametasona	25	<0.01
Dexametasona	30-40	<0.01

[a] Los esteroides se dividen en tres grupos según la duración de su actividad biológica. Los preparados de acción breve tienen una vida media biológica menor de 12 h; los de acción prolongada de más de 48 h, y los de acción intermedia de 12 a 36 h. La triamcinolona tiene la vida media más larga dentro del grupo de acción intermedia.

[b] Comparaciones en miligramos con respecto a la hidrocortisona, a cuyas propiedades como glucocorticoide y mineralocorticoide se les concede el valor de uno. La retención de sodio es insignificante con las dosis empleadas de metilprednisolona, triamcinolona, parametasona, betametasona y dexametasona.

Tratamiento esteroideo en días alternos

La medida más eficaz para reducir al mínimo los efectos cushingoides de los glucocorticoides es tomar la dosis total de 48 h *de una sola* vez usando un *esteroide de acción intermedia* por la mañana, en *días alternos.* Si con esta pauta se consigue mantener a raya los síntomas del proceso subyacente, se obtienen varias ventajas. Hay tres aspectos dignos de mención: 1) La pauta en días alternos puede implantarse gradualmente con escalones intermedios de transición que permiten al paciente acomodarse a ella paulatinamente. 2) En el día "sin esteroides" se pueden administrar medicamentos no esteroideos coadyuvantes para reducir al mínimo los síntomas del proceso subyacente. 3) Muchos síntomas que aparecen el día de la abstención (como cansancio, artralgias, rigidez, dolores musculares y fiebre) pueden corresponder a una insuficiencia suprarrenal relativa más que a una exacerbación de la enfermedad subyacente.

La pauta en días alternos explota el hecho de que la secreción y los niveles plasmáticos del cortisol alcanzan normalmente su valor máximo a primeras horas de la mañana y su valor mínimo al final

de la tarde. Este ciclo puede imitarse administrando un esteroide de acción intermedia hacia las 7:00 a 8:00 horas (cuadro 321-11).

Al emprender un tratamiento con esteroides, al principio suele ser necesario que las dosis sean diarias, o más frecuentes, para obtener los efectos antiinflamatorios o inmunodepresores deseados. *Sólo después de lograr el efecto deseado se puede intentar el cambio a una pauta en días alternos.* Se han utilizado varios métodos para pasar de la pauta diaria a la de días alternos. Los puntos esenciales que deben tenerse en cuenta son la flexibilidad al organizar la pauta y el empleo de medidas de soporte durante el día sin esteroides. Se puede intentar un paso gradual a la pauta de días alternos, sin cambios bruscos. Un modo de hacerlo es mantener constante la dosis de esteroides un día y reducirla gradualmente al día siguiente. Otra opción es aumentar la dosis de esteroides un día y disminuir la del día siguiente. En cualquier caso, en las 36 a 48 h siguientes a la última dosis hay que esperar un aumento del dolor o las molestias.

Interrupción de los glucocorticoides después de su uso prolongado

Los esteroides tomados a diario se pueden disminuir poco a poco, hasta suspenderlos totalmente, pero en la mayoría de los casos, la interrupción debe iniciarse partiendo de una pauta en días alternos. Los pacientes que han estado siguiendo una pauta en días alternos durante un mes o más tienen menos problemas para suprimir el tratamiento. Las dosis se reducen gradualmente y al final se interrumpen una vez alcanzada la dosis de mantenimiento (p. ej., 5 a 7.5 mg de prednisona). Raras veces hay complicaciones, salvo que se produzca un estrés excesivo. Los pacientes deben saber que durante un año o más después de suspender un tratamiento a largo plazo con dosis altas de esteroides deben someterse a hormonoterapia suplementaria en caso de sufrir una infección, lesión o intervención quirúrgica importante. Una medida útil en los pacientes con síntomas de insuficiencia suprarrenal sometidos a una pauta de reducción progresiva del tratamiento es determinar los niveles en plasma del cortisol antes de tomar la dosis del esteroide. Una cifra menor de 140 nmol/L (5 μg/100 ml) indica que sigue existiendo supresión del eje hipofisario-suprarrenal y que está indicada una reducción más paulatina de los esteroides.

En los pacientes que siguen un tratamiento diario con esteroides en dosis altas se aconseja disminuir la dosis diaria hasta alcanzar aproximadamente 20 mg de prednisona de una sola vez por la mañana antes de pasar al tratamiento en días alternos. Cuando un paciente no tolera la pauta de días alternos hay que pensar en la posibilidad de que el paciente presente una insuficiencia suprarrenal primaria.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Barzon L et al: Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. J Clin Endocrinol Metab 84:520, 1999 [PMID: 10022410]

Barbato JC et al: Rapid effects of aldosterone and spironolactone in the isolated working rat heart. Hypertension 40:130, 2002 [PMID: 12154102]

Brand E et al: Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension. Hypertension 32:198, 1998 [PMID: 9719043]

Conlin PR et al: Disorders of the renin-angiotensin-aldosterone system, in *Renal and Electrolyte Disorders*, 6th ed, RW Schrier (ed). Boston, Little, Brown, 2003, pp 303–340

Cooper MS et al: Current concepts: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 348: 727, 2003

Dluhy RG et al: Endocrine hypertension, in *Williams' Textbook of Endocrinology*, 10th ed, PR Larsen et al (eds).> Philadelphia, Saunders, 2003, pp 552–585

Epstein M et al: Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination in diabetic hypertensives with microabluminuria. Am J Hypertens 15:24A, 2002

Ganguly A: Primary aldosteronism. N Engl J Med 339:1828, 1998 [PMID: 9854120]

Ghose R et al: Medical management of aldosterone-producing adenomas. Ann Intern Med 131:105, 1999 [PMID: 10419425]

Invitti C et al: Diagnosis and management of Cushing's syndrome: Results of an Italian multicentre study. J Clin Endocrinol Metab 84:440, 1999 [PMID: 10022398]

Kaltsas GA et al: A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. J Clin Endocrinol Metab 84:487, 1999 [PMID: 10022405]

Kerem E et al: Pulmonary epithelial sodium-channel dysfunction and excess airway liquid in pseudohypoaldosteronism. N Engl J Med 341:156, 1999 [PMID: 10403853]

Kjellman M et al: Molecular genetics of adrenal cortical tumors. Curr Opin Endocrinol Diabetes 6:70, 1999

Lipworth B et al: Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. Arch Intern Med 159:941, 1999 [PMID: 10326936]

Martinez DV et al: Cardiac damage prevention by eplerenone: Comparison with low sodium diet or potassium loading. Hypertension 39:614, 2002 [PMID: 11882618]

Mortensen RM, Williams GH: Aldosterone action (physiology), in *Endocrinology*, 4th ed, LJ DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2001

Newell-Price J et al: Diagnosis and management of Cushing's syndrome. Lancet 353:2087, 1999 [PMID: 10382687]

Papanicolaou DA et al: A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. J Clin Endocrinol Metab 83:1163, 1998 [PMID: 9543134]

Pitt B et al: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 348:1309, 2003 [PMID: 12668699]

Pitt B et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 341:709, 1999 [PMID: 10471456]

Rocha R et al: Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 283:H1802, 2002

Rogoff D et al: The codon 213 of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene is a hot spot for mutations in apparent mineralocorticoid excess. J Clin Endocrinol Metab 83:4391, 1998 [PMID: 9851783]

Swearingen B et al: Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. Ann Intern Med 130:821, 1999 [PMID: 10366371]

Young WF: Minireview: Primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment. Endocrinology 144:2208, 2003 [PMID: 12746276]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Feocromocitoma: introducción

Los feocromocitomas producen, almacenan y secretan catecolaminas. Suelen formarse en la médula suprarrenal, pero pueden originarse a partir de las células cromafines situadas en los ganglios simpáticos o en sus proximidades (feocromocitomas extrasuprarrenales o paragangliomas). Otros tumores relacionados que secretan catecolaminas y producen un cuadro clínico parecido son los quemodectomas, que surgen en los cuerpos carotídeos y los ganglioneuromas que se forman en las neuronas simpáticas posganglionares.

Las manifestaciones clínicas se deben principalmente a la liberación de catecolaminas y, en menor grado, a la secreción de otras sustancias. El signo más frecuente es la hipertensión arterial y en más de 50% de los casos se producen paroxismos o crisis hipertensivas que a menudo son espectaculares y alarmantes.

El feocromocitoma se observa en 0.1% aproximadamente de la población de sujetos hipertensos, pero con todo, es una causa importante de hipertensión corregible. Efectivamente, la hipertensión se suele curar si el tumor se diagnostica y se trata de modo correcto, pero si no, puede provocar la muerte. Las series necroscópicas indican que la mayor parte de los feocromocitomas no se sospechan clínicamente, ni siquiera en los casos de desenlace fatal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anatomía patológica

Localización y morfología

En los adultos, 80% de los feocromocitomas son unilaterales y solitarios, 10% son bilaterales y el 10% restante son extrasuprarrenales. En los niños, la cuarta parte son bilaterales y otra cuarta parte extrasuprarrenales. Las masas tumorales únicas predominan en el lado derecho, sin que se conozca la razón. Los feocromocitomas pueden alcanzar gran tamaño (más de 3 kg), pero la mayor parte pesa menos de 100 g y mide menos de 10 cm de diámetro. Son tumores muy vascularizados.

Estos tumores están formados por grandes células cromafines, poliédricas y polimorfas, y menos de 10% son tumores malignos. Al igual que ocurre con otros tumores endocrinos, el grado de malignidad no se puede determinar por el aspecto histológico; los tumores que contienen muchas células con aneuploidia o tetraploidia, que puede determinarse por citometría de flujo, son los que tienen más probabilidades de causar recidivas. También son signos de malignidad la invasión local de los tejidos vecinos o la aparición de metástasis a distancia.

Feocromocitomas extrasuprarrenales

Estos tumores suelen pesar de 20 a 40 g y tienen menos de 5 cm de diámetro. Casi todos están situados dentro del abdomen, junto a los ganglios celíaco, mesentérico superior y mesentérico inferior. Aproximadamente 10% se encuentra en el tórax, 1% dentro de la vejiga y menos de 3% en el cuello, por lo general relacionados con los ganglios simpáticos cervicales o a las ramas extracraneales de los pares craneales noveno o décimo.

Síntesis, almacenamiento y liberación de las catecolaminas

Los feocromocitomas sintetizan y almacenan catecolaminas mediante un proceso similar al que se produce normalmente en la médula suprarrenal. Poco se sabe sobre los mecanismos que provocan la liberación de catecolaminas por un feocromocitoma, pero algunos casos se deben a variaciones del flujo sanguíneo y a necrosis intratumorales. Estos tumores no están inervados, por lo cual la liberación de las catecolaminas no es consecuencia de estímulos nerviosos. Además, los feocromocitomas almacenan y secretan varios péptidos, entre los que se encuentran opiáceos endógenos, adrenomedulina, endotelina, eritropoyetina, proteína relacionada con la hormona paratiroidea, neuropéptido Y y cromagranina A. Estos péptidos contribuyen en algunos casos a las manifestaciones clínicas, como se verá más adelante en este capítulo.

Adrenalina, noradrenalina y dopamina

Casi todos los feocromocitomas contienen y secretan ambas sustancias: noradrenalina y adrenalina, y el porcentaje de noradrenalina suele ser mayor del que existe en la suprarenal normal. La mayor parte de los feocromocitomas extrasuprarrenales sólo secretan noradrenalina. Raras veces, los feocromocitomas producen únicamente adrenalina, en especial si están relacionados con una neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN). En los tumores que producen adrenalina pueden predominar los efectos metabólicos y los mediados por los receptores beta, pero en general no es posible determinar cuál es la catecolamina que predomina basándose en las manifestaciones clínicas. En los feocromocitomas benignos es raro que la producción de dopamina y ácido homovanílico (*homovanillic acid*, HVA) se encuentre elevada, a diferencia de lo que ocurre en el caso de los tumores malignos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Feocromocitoma familiar

El feocromocitoma se puede heredar como rasgo autosómico dominante, ya sea aisladamente o en combinación con otras anormalidades como MEN tipo 2A (síndrome de Sipple) o tipo 2B (síndrome de neuroma mucoso) (cap. 330), hemangiomatosis cerebelosa retiniana de von Hippel-Lindau (VHL) o neurofibromatosis de von Recklinghausen (tipo 1). Este tumor también puede acompañar a los paragangliomas del cuello. Estudios recientes indican que 25% de los pacientes con feocromocitoma tienen una forma hereditaria de la enfermedad. Los factores que apuntan hacia la enfermedad familiar son bilateralidad y multicentricidad (en el interior de la glándula suprarrenal y en otros sitios) y aparición antes de los 30 años.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones genéticas

MEN 2

Los síndromes MEN 2A y MEN 2B se caracterizan por anormalidades del protooncogén *RET* localizado en la región pericentromérica del cromosoma 10 (cap. 330). Estas mutaciones provocan la activación constitutiva de la tirosina-cinasa receptora, lo cual produce hiperplasia de las células cro-mafines de la médula suprarrenal y de las células C parafoliculares tiroideas que las vuelve susceptibles a la transformación maligna. En el síndrome MEN 2A, las mutaciones *RET* están localizadas en el dominio extracelular, mientras que en las familias con el síndrome MEN 2B se encuentran en la porción intracelular del receptor. Las mutaciones en sitios específicos del protooncogén *RET* se relacionan de manera muy importante con la incidencia de feocromocitomas. En el síndrome de MEN 2 estos tumores son multicéntricos y bilaterales, pero no extrasuprarrenales. Los individuos con riesgo de sufrir las formas A y B del síndrome MEN 2 deben estudiarse periódicamente en busca de feocromocitoma mediante análisis de una muestra de orina de 24 h para medir catecolaminas y adrenalina. Antes de una cirugía de tiroides o paratiroides, se debe haber descartado la presencia de un feocromocitoma, o éste debe haberse resecado.

Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL)

En este padecimiento, la mutación en una copia del gen supresor de tumores VHL se acompaña del desarrollo de los tumores característicos del síndrome, entre los que se cuentan los feocromocitomas. No se conocen por completo los mecanismos a través de los cuales el gen supresor de tumores VHL promueve la formación de tumores, pero en ellos puede intervenir la elongación de los transcritos de mRNA. En el síndrome de VHL, la frecuencia de feocromocitoma varía mucho pero puede llegar a 60% en algunas familias. Al igual que sucede en los síndromes MEN 2, ciertas mutaciones VHL están muy relacionadas con el desarrollo de feocromocitoma. Es interesante el hallazgo reciente de la identificación de la mutación VHL en algunas familias cuya única manifestación es un feocromocitoma familiar, sin otros datos clínicos del síndrome de VHL. A diferencia de las deleciones (supresiones), inserciones o mutaciones sin sentido, las mutaciones de sentido equivocado parecen estar relacionadas más a menudo con la presencia de feocromocitoma, ya sea suprarrenal, extrasuprarrenal o multifocal. Se ha informado también una incidencia elevada de mutaciones de la línea germinativa VHL en pacientes con feocromocitomas extrasuprarrenales torácicos.

Síndromes de paragangliomas familiares

Pueden producirse mutaciones en los genes que codifican a la subunidad B (*succinate dehydrogenase subunit B*, SDHB) y la subunidad D (SDHD) de la deshidrogenasa de succinato en familias que sufren paragangliomas hereditarios, por lo general localizados en la cabeza o la región cervical (tumores del glomo) o los cuerpos carotídeos. Los paragangliomas de estos síndromes son distintos de los feocromocitomas extrasuprarrenales, que también suelen recibir el nombre de *paragangliomas.* Los feocromocitomas suprarrenales o extrasuprarrenales a menudo se heredan junto con estos paragangliomas.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16249420]

Neurofibromatosis del tipo I

Las mutaciones en el gen *NF-I* predisponen al desarrollo de feocromocitoma, aunque esta relación no es muy frecuente. Se ha estimado que 1% de los pacientes con feocromocitoma sufren una mutación *NF-I*. Los pacientes con manifestaciones clínicas menores de neurofibromatosis, como unas cuantas manchas de tonalidad de café con leche, anormalidades vertebrales o cifoescoliosis, pueden tener feocromocitomas.

Feocromocitomas familiares no sindrómicos

Los pacientes con un feocromocitoma solitario, antecedentes familiares negativos y ausencia de pruebas de enfermedades acompañantes, también pueden tener una de las formas hereditarias de la enfermedad. Esto es más frecuente en las mutaciones *SDHB* y *SDHD,* pero también ocurre en las personas con alteraciones del gen *von Hippel-Lindau.*

Detección sistemática de enfermedades genéticas

Se dispone de exámenes genéticos de eficacia comprobada para investigar las mutaciones *RET* en familias con síndromes de MEN 2. Sin embargo, aún no se encuentran a la disposición general las pruebas genéticas para las mutaciones *SDH, NF-I* y *VHL.* Por tanto, la investigación de estas familias depende de una búsqueda exhaustiva de las enfermedades acompañantes y de un estudio completo de los antecedentes familiares.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Los feocromocitomas aparecen a cualquier edad, pero son más frecuentes en los jóvenes y en los adultos de mediana edad. En algunas series existe un ligero predominio en la mujer. La mayoría de los pacientes acude a la consulta por crisis hipertensivas, síntomas paroxísticos sugerentes de un trastorno convulsivo, crisis de ansiedad, o a causa de una hipertensión arterial que no mejora con el tratamiento convencional. Con menos frecuencia, el diagnóstico se sospecha como consecuencia de un cuadro de hipotensión o de choque inexplicable relacionado con una intervención quirúrgica o a un traumatismo. Las reacciones aberrantes a medicamentos como opioides y antidepresivos tricíclicos pueden hacer que el paciente solicite atención médica. En la mayor parte de los casos, la hipertensión se acompaña de cefalea, diaforesis o palpitaciones, ya sea como síntomas únicos, o en combinación.

Hipertensión

La hipertensión es la manifestación más frecuente. En cerca de 60% de los casos hay hipertensión sostenida, permanente, aunque es frecuente que exista una considerable labilidad de la presión arterial; la mitad de los pacientes con hipertensión sostenida presenta crisis hipertensivas evidentes. En el 40% restante, la presión arterial sólo se eleva durante el ataque. La hipertensión suele ser grave, en ocasiones maligna, y puede ser rebelde al tratamiento con los hipotensores habituales.

Paroxismos o crisis hipertensivas

Las crisis hipertensivas aparecen en más de la mitad de los pacientes. En cada caso, los síntomas suelen ser parecidos en todos los ataques. Las crisis pueden ser frecuentes o esporádicas, y aparecer con intervalos tan prolongados como de semanas a meses. Con el tiempo, los paroxismos suelen aumentar en frecuencia, duración e intensidad.

Los ataques suelen comenzar bruscamente y pueden durar desde minutos a horas o incluso más. Con frecuencia hay cefalea, sudores profusos, palpitaciones y angustia, a menudo acompañada de una sensación de muerte inminente. El dolor torácico o abdominal puede acompañarse de náuseas y vómitos. Durante la crisis puede haber palidez o rubefacción facial. La presión arterial está elevada, a menudo hasta cifras alarmantes, y suele acompañarse de taquicardia.

La crisis puede ser desencadenada por cualquier actividad que desplace el contenido abdominal. En

algunos casos, el ataque puede provocarlo un determinado estímulo actuando de forma característica, pero en otros no se descubre ningún factor desencadenante claramente definido. Aunque el ataque se acompaña de ansiedad, el estrés mental o psicológico no suele provocar las crisis.

Otras manifestaciones clínicas características

Con frecuencia existen síntomas y signos de aumento del metabolismo basal, como sudación profusa y pérdida de peso ligera o moderada. La hipotensión ortostática se debe a la reducción del volumen del plasma y a que los reflejos simpáticos están amortiguados. Estos dos factores predisponen a la persona en quien no se sospecha feocromocitoma, a la hipotensión y al choque durante una intervención quirúrgica o un traumatismo. En algunos pacientes, la hipotensión es propiciada por la secreción de adrenomedulina, un péptido hipotensor.

Manifestaciones cardíacas

Se ha descrito la aparición de taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmias supraventriculares y extrasístoles ventriculares. Puede ocurrir angina e infarto de miocardio agudo incluso en ausencia de coronariopatía. Estos fenómenos isquémicos pueden estar condicionados por un mayor consumo de oxígeno por el miocardio y, quizá, por un espasmo coronario, inducido todo ello por las catecolaminas. Se pueden encontrar alteraciones electrocardiográficas, como cambios inespecíficos de las ondas ST-T, ondas U pronunciadas, trazados de sobrecarga ventricular izquierda y bloqueo de rama derecha, sin que exista isquemia ni infarto demostrable. A veces se observan miocardiopatías, bien de tipo congestivo, con miocarditis y fibrosis miocárdica, o bien una miocardiopatía hipertrófica con hipertrofia concéntrica o asimétrica, acompañadas de insuficiencia cardíaca y arritmias. La primera manifestación puede ser la insuficiencia orgánica múltiple acompañada de edema pulmonar no cardiógeno. A veces se encuentran niveles elevados de amilasa, procedente del endotelio pulmonar dañado, y dolor abdominal que hace pensar en pancreatitis, aunque los niveles de lipasa sérica son normales.

Intolerancia a los carbohidratos

Más de la mitad de los pacientes presenta intolerancia a los carbohidratos debida a inhibición de la secreción de insulina y a estimulación de la liberación de glucosa por el hígado. Es poco frecuente que se requiera el empleo de insulina; la disminución de la tolerancia a la glucosa desaparece después de extirpar el tumor.

Hematócrito

La elevación del hematócrito es secundaria a la reducción del volumen plasmático. Es poco frecuente que la producción de eritropoyetina por el tumor produzca una verdadera eritrocitosis.

Otras manifestaciones

La hipercalcemia ha sido atribuida a la secreción ectópica de la proteína afín a la hormona paratiroidea. Se han descrito fiebre y aumento de la velocidad de sedimentación asociados a la

producción de interleucina 6. La elevación de la temperatura casi siempre es consecuencia de un aumento del metabolismo basal inducido por las catecolaminas y de la menor pérdida de calor secundaria a la vasoconstricción. La poliuria es un hallazgo ocasional y puede aparecer rabdomiólisis acompañada de insuficiencia renal mioglobinúrica consecutiva a una vasoconstricción intensísima seguida de isquemia muscular. Se ha comprobado la producción ectópica de corticotropina y péptido intestinal vasoactivo como causa de las manifestaciones características de la secreción inapropiada de estas hormonas (cap. 317).

Feocromocitoma de la vejiga

El feocromocitoma localizado en la pared de la vejiga puede producir crisis hipertensivas típicas en el momento de la micción. Esta localización del tumor es capaz de desencadenar los síntomas cuando la masa tumoral es todavía bastante pequeña y, en consecuencia, cuando la eliminación de catecolaminas es normal o está mínimamente elevada. La mitad de los pacientes tienen hematuria y con frecuencia el tumor se visualiza por cistoscopia.

Interacciones farmacológicas adversas

Se han descrito crisis graves y en ocasiones fatales inducidas por los opiáceos, la histamina, la corticotropina, la saralasina y el glucagon. Al parecer, estos fármacos liberan directamente las catecolaminas del tumor. Las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, como la metildopa (cuando se administra por vía intravenosa), pueden causar elevación de la presión arterial al provocar la liberación de las catecolaminas acumuladas en exceso en las terminaciones nerviosas. Los fármacos que inhiben la captación neuronal de las catecolaminas, como los antidepresivos tricíclicos o la guanetidina, pueden potenciar los efectos fisiológicos de las catecolaminas circulantes. En realidad, todos los fármacos deben prescribirse y administrarse con cautela cuando se sospecha o se sabe que un paciente tiene un feocromocitoma.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece demostrando el aumento de eliminación de catecolaminas o de sus metabolitos. Habitualmente, el diagnóstico se hace analizando una única muestra de orina de 24 h, siempre que el paciente sea hipertenso o tenga síntomas en el momento de recoger la muestra.

Pruebas bioquímicas

Los análisis que se utilizan comprenden la determinación del ácido vanililmandélico (*vanillylmandelic acid*, VMA), las metanefrinas y las catecolaminas no conjugadas o "libres". El análisis del VMA es menos sensible y menos específico que los análisis de las metanefrinas o las catecolaminas. La exactitud diagnóstica es mayor cuando se efectúan dos o tres determinaciones. En todas las determinaciones urinarias conviene tener en cuenta los siguientes puntos: 1) Pese a quienes defienden el valor de las determinaciones realizadas en una muestra de orina aleatoria, es mejor analizar una muestra de orina de 24 h. Al mismo tiempo, debe determinarse también la creatinina, para constatar que la muestra de orina se recogió correctamente. 2) En la medida de lo posible, la muestra debe recogerse con el paciente en reposo, sin tomar medicamentos, y sin haberse sometido recientemente a una exploración radiográfica con contraste. En caso de que no convenga suspender todos los medicamentos, se evitarán al menos aquellos fármacos que interfieren en el análisis (se mencionan adelante). 3) Durante el tiempo que se está recogiendo la orina, ésta debe conservarse refrigerada y acidificada. 4) Cuando los análisis son de alta calidad, bastan unas restricciones dietéticas mínimas que deben ser especificadas por el laboratorio que realiza los análisis. 5) Aunque la mayoría de los pacientes con feocromocitoma elimina elevadas cantidades de catecolaminas y de sus metabolitos, la precisión de los análisis aumenta en los pacientes con hipertensión paroxística si se comienza a recoger la orina de 24 h durante una crisis.

Catecolaminas libres

El límite superior de las catecolaminas urinarias totales está entre 590 y 885 nmol (100 a 150 µg) en 24 h. En la mayoría de los pacientes con feocromocitoma se obtienen valores superiores a 1 480 nmol (250 µg) diarios. Con frecuencia conviene determinar la adrenalina, pues una eliminación elevada de la misma [más de 275 nmol (50 µg) al día] suele deberse a una lesión suprarrenal y puede ser la única alteración que se encuentre en los casos relacionados con MEN 2. Se observan elevaciones positivas falsas de la eliminación de catecolaminas cuando se administran catecolaminas exógenas y fármacos relacionados con ellas, como metildopa, levodopa, labetalol y

aminas simpaticomiméticas, que elevan la eliminación de catecolaminas hasta durante dos semanas. Las catecolaminas endógenas debidas a estímulos sobre el sistema simpático suprarrenal, también pueden aumentar la eliminación de catecolaminas por la orina. Otras situaciones clínicas que también provocan este aumento son hipoglucemia, ejercicio físico extenuante, enfermedades del sistema nervioso central acompañadas de hipertensión intracraneal, hipoxia grave y abstinencia de clonidina.

Metanefrinas y vma

En gran parte de los laboratorios, el límite superior normal de la eliminación de metanefrinas totales en 24 h es de 7 μmol (1.3 mg), y el del VMA es de 35 μmol (7.0 mg). En la mayoría de los pacientes con feocromocitoma hay una elevación considerable de estos metabolitos urinarios que, a menudo, superan en tres veces los límites normales. La eliminación de metanefrinas aumenta por acción de las catecolaminas endógenas y exógenas, y cuando se administran inhibidores de la monoaminooxidasa con fines terapéuticos; el propranolol puede causar una elevación espuria de la eliminación de metanefrinas, pues existe un metabolito del propranolol que interfiere con el análisis espectrofotométrico habitualmente utilizado para medir las metanefrinas. El VMA se altera menos con las catecolaminas endógenas y exógenas, pero se eleva de forma espuria por la acción de diversos fármacos, como la carbidopa. La eliminación del VMA disminuye con los inhibidores de la monoaminooxidasa.

Catecolaminas en plasma

La determinación de las catecolaminas en plasma tiene pocas aplicaciones. Los cuidados que exige la determinación de los valores basales y los buenos resultados que se obtienen con las determinaciones en la orina hacen innecesario medir las catecolaminas en plasma la mayor parte de las veces. Los niveles de catecolaminas en plasma se alteran por acción de los mismos fármacos y alteraciones fisiológicas que aumentan la eliminación de catecolaminas por la orina. Además, los fármacos que bloquean los receptores adrenérgicos alfa y beta pueden elevar las catecolaminas del plasma al reducir su eliminación.

Cuando las manifestaciones clínicas permiten sospechar un feocromocitoma y los datos bioquímicos urinarios están en los límites de la normalidad, conviene medir los niveles de catecolaminas en plasma. Los valores muy altos de catecolaminas totales apoyan el diagnóstico, aunque aproximadamente un tercio de los pacientes con feocromocitoma tiene valores basales normales o ligeramente elevados. La utilidad de las determinaciones de las catecolaminas en plasma puede aumentar si se utilizan fármacos que inhiben la función del sistema nervioso simpático. La clonidina y los bloqueadores ganglionares disminuyen los niveles plasmáticos de catecolaminas en las personas normales y en los pacientes con hipertensión esencial, pero influyen poco sobre los niveles de catecolaminas en los pacientes con feocromocitoma. Si un paciente tiene valores basales de catecolaminas altos o en límites normales superiores y la clonidina no hace que esas cifras desciendan, se confirma la sospecha diagnóstica de feocromocitoma.

Metanefrinas plasmáticas

La medición de las metanefrinas plasmáticas totales libres (no conjugadas), fraccionadas en normetanefrina y metanefrina, es una técnica altamente sensible para el diagnóstico de feocromocitoma. Es necesario resolver las interrogantes sobre especificidad, de manera particular en los ancianos, así como sobre la disponibilidad de técnicas de estudio de alta calidad, antes de que la medición de las metanefrinas plasmáticas se convierta en el procedimiento diagnóstico de elección y reemplace a la medición de 24 h de catecolaminas libres y metanefrinas.

Pruebas farmacológicas

La fidelidad de los métodos que se utilizan para medir las catecolaminas y sus metabolitos en la orina ha hecho que las pruebas de estimulación y de supresión suprarrenal, inespecíficas y que entrañan riesgos considerables, hayan quedado obsoletas. Sin embargo, puede tener cierta utilidad una versión modificada de la prueba supra-renolítica, si se emplea como tratamiento de prueba en un paciente con crisis hipertensivas acompañadas de manifestaciones sugerentes de feocromocitoma. La respuesta positiva a la fentolamina (en inyección IV rápida de 5 mg, después de administrar una dosis de prueba de 0.5 mg) consiste en una disminución de la presión arterial de 35/25 mmHg como mínimo, que es máxima al cabo de 2 min y dura 10 a 15 min. La respuesta farmacológica nunca tiene valor diagnóstico, de modo que es esencial confirmarlo por estudios bioquímicos. Las pruebas de estimulación son muy peligrosas y rara vez están indicadas en los pacientes normotensos. Pero se puede realizar una prueba de estimulación con glucagon en los pacientes con hipertensión paroxística y con cifras basales de catecolaminas sin valor diagnóstico. Esta sustancia tiene un efecto insignificante sobre la presión arterial o sobre los niveles plasmáticos de las catecolaminas en las personas normales o hipertensas. Por otro lado, en los pacientes con feocromocitoma, el glucagon eleva la presión arterial y las concentraciones de catecolaminas circulantes. Además, las catecolaminas en plasma pueden elevarse sin que se modifique la presión arterial. Sin embargo, hay que subrayar que se han producido crisis hipertensivas potencialmente fatales después de administrar glucagon a los pacientes con feocromocitoma, así que esta prueba nunca debe realizarse sin precauciones. Muy al contrario, es necesario vigilar la presión arterial, disponer de una vía intravenosa permeable adecuada y tener a mano fentolamina para interrumpir la prueba si se produce una reacción presora importante.

Diagnóstico diferencial

Como las manifestaciones del feocromocitoma son polimorfas, el diagnóstico se debe plantear y excluir en muchos pacientes que presentan manifestaciones clínicas sospechosas. En pacientes con hipertensión esencial y signos "hiperadrenérgicos" como taquicardia, sudores y aumento del gasto cardíaco, así como en los pacientes con crisis de ansiedad relacionadas con la elevación de la presión arterial, el análisis de una muestra de orina de 24 h suele ser decisivo para excluir el diagnóstico. Sin embargo, para excluir el diagnóstico con certeza pueden ser necesarias determinaciones repetidas en orina recogida en el transcurso de los ataques. Las crisis

hipertensivas relacionadas con la suspensión de la clonidina y con el consumo de cocaína o de inhibidores de la monoaminooxidasa pueden simular los paroxismos del feocromocitoma. Las crisis presoras facticias en pacientes psiquiátricos pueden deberse a la autoadministración de aminas simpaticomiméticas.

Las lesiones intracraneales, especialmente los tumores de la fosa posterior o la hemorragia subaracnoidea, pueden causar hipertensión y aumento de la eliminación de catecolaminas o de sus metabolitos. Aunque esto es más frecuente en los pacientes con episodios neurológicos manifiestos, hay que pensar en la posibilidad de una hemorragia subaracnoidea o intracraneal secundaria a un feocromocitoma. La epilepsia diencefálica o vegetativa puede acompañarse de episodios paroxísticos, hipertensión y aumento de las catecolaminas en plasma. Esta rara entidad puede ser difícil de distinguir del feocromocitoma, pero es frecuente que el aura, el electroencefalograma anormal y la mejoría lograda con antiepilépticos orienten hacia este diagnóstico.

Tratamiento

Tratamiento preoperatorio

La inducción de un bloqueo adrenérgico alfa estable es la base del éxito de la intervención quirúrgica. Una vez confirmado el diagnóstico, hay que administrar fenoxibenzamina para inducir un bloqueo duradero y no competitivo de los receptores alfa. La dosis inicial suele ser de 10 mg cada 12 h, con incrementos de 10 a 20 mg que se van añadiendo pasados varios días, hasta que se mantiene controlada la presión arterial y desaparecen los paroxismos. Debido a la larga duración de su acción, los efectos terapéuticos son acumulativos y es necesario alcanzar gradualmente la dosis óptima vigilando con mucho cuidado la tensión arterial en decúbito supino y en bipedismo. La mayoría de los pacientes necesita de 40 a 80 mg diarios de fenoxibenzamina, aunque a veces hay que dar hasta 200 mg o más. Este fármaco debe administrarse al menos durante 10 a 14 días antes de la intervención. Durante ese tiempo, el consumo libre de sal y el bloqueo de los receptores alfa permiten el restablecimiento del volumen plasmático normal, previamente disminuido. Si aparecen crisis hipertensivas durante ese intervalo, antes de que la fenoxibenzamina haya logrado un bloqueo adrenérgico alfa suficiente, el paciente deberá ser tratado con prazosina por vía oral o fentolamina intravenosa no competitiva. En el preoperatorio se han utilizado también antagonistas selectivos α_1, pero su papel en la preparación debe limitarse a tratar los paroxismos. No se conoce bien su papel terapéutico; pueden ser útiles como hipotensores en los pacientes con presunto feocromocitoma, mientras se están realizando los estudios complementarios, ya que por lo general se toleran mejor que la fenoxibenzamina y pueden evitar las crisis hipertensivas graves si existe un feocromocitoma. El nitroprusiato, los antagonistas del calcio y, posiblemente, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina descienden la presión arterial en los pacientes con feocromocitoma. En ocasiones, el nitroprusiato puede ser útil para combatir las crisis hipertensivas.

Los bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta se deben dar únicamente después de haber inducido un bloqueo alfa, pues la administración de esos fármacos produce por sí misma una elevación paradójica de la presión arterial al contrarrestar la vasodilatación mediada por los

receptores beta en la musculatura esquelética. El bloqueo beta suele iniciarse cuando aparece taquicardia inducida por el bloqueo adrenérgico alfa. Suelen bastar dosis bajas y una dosis aceptable para empezar es de 10 mg de propranolol tres o cuatro veces al día, que se incrementa si es necesario para mantener controlada la frecuencia del pulso. El bloqueo beta es eficaz en las arritmias inducidas por las catecolaminas, especialmente las que resultan potenciadas por los anestésicos.

Localización preoperatoria del tumor

Una vez diagnosticado el feocromocitoma y mientras se prepara al paciente para la intervención, se emprenden los estudios dirigidos a localizar el tumor. Es frecuente que con la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de las suprarrenales se puedan descubrir los tumores situados en las intrasuprarrenales. A menudo, los tumores extrasuprarrenales torácicos se localizan en la radiografía simple de tórax o con la CT. El estudio de imágenes de resonancia magnética y la tomografía de emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) con dopa marcada con ^{18}F son de utilidad para identificar tumores extrasuprarrenales. La aortografía abdominal (una vez completado el bloqueo adrenérgico alfa) y el muestreo venoso a diferentes niveles de las venas cavas inferior y superior para identificar gradientes de catecolaminas en la actualidad rara vez se utilizan, pero fueron útiles en el pasado. Otra técnica de localización es la gammagrafía con radionúclidos después de administrar el radiofármaco [^{131}I]metayodobenzilguanidina (*metaiodobenzylguanidine*, MIBG). Este agente radiactivo es concentrado por el proceso de captación de aminas, produciendo una imagen gammagráfica externa en el sitio del tumor. Este tipo de gammagrafía puede tener utilidad para caracterizar lesiones descubiertas por la CT cuando la confirmación bioquímica es ambigua, pero tiene menos utilidad para localizar los feocromocitomas extrasuprarrenales que la MRI o la PET. Está contraindicada la aspiración transcutánea con aguja fina de los tumores cromafines; de hecho, es indispensable descartar la posibilidad de feocromocitoma antes de aspirar las lesiones suprarrenales.

Intervención quirúrgica

Lo mejor es efectuar el tratamiento quirúrgico de los feocromocitomas en centros especializados en la atención prequirúrgica, anestésica y transoperatoria de estos tumores. La mortalidad quirúrgica es menor de 2 o 3%. La amplia experiencia adquirida con la vía laparoscópica durante el último decenio ha demostrado que, en manos expertas, el feocromocitoma puede extirparse con seguridad y eficiencia utilizando esta técnica.

Durante la intervención deben monitorizarse con registro continuo la presión arterial, la presión venosa central y el electrocardiograma; si existe cardiopatía o si aparece insuficiencia cardíaca congestiva, también debe vigilarse la presión de enclavamiento capilar pulmonar. Es esencial reponer adecuadamente las cantidades de líquido necesarias. La hipotensión intraoperatoria responde mejor a la hidratación que a los vasoconstrictores. La hipertensión y las arritmias tienen más probabilidades de ocurrir durante la inducción de la anestesia, la intubación y la manipulación

del tumor. La fentolamina intravenosa suele ser suficiente para mantener controlada la presión arterial, pero a veces es preciso emplear nitroprusiato. Para tratar la taquicardia o las extrasístoles ventriculares se administra propranolol.

FEOCROMOCITOMA EN EL EMBARAZO

Por lo general, el trabajo de parto espontáneo y el parto por vía vaginal sin preparación previa suelen ser desastrosos para la madre y el feto. Al principio del embarazo, la madre debe ser preparada con fenoxibenzamina y el tumor debe extirparse tan pronto como el diagnóstico haya sido confirmado. No es preciso interrumpir el embarazo, pero la intervención puede provocar un aborto espontáneo. En el tercer trimestre, la madre debe recibir tratamiento con bloqueadores adrenérgicos; cuando el feto alcanza un tamaño suficiente, se realiza la cesárea y enseguida se extirpa el tumor. Aunque no está comprobada la innocuidad de los bloqueadores adrenérgicos durante el embarazo, estos fármacos se han utilizado en varios casos sin efectos nocivos evidentes. El diagnóstico y el tratamiento antes del parto disminuyen la mortalidad materna a tasas similares a las del feocromocitoma sin embarazo. Sin embargo, la mortalidad fetal sigue siendo elevada.

TUMORES INEXTIRPABLES Y TUMORES MALIGNOS

En casos de tumores con invasión local o que han producido metástasis, o cuando se trata de pacientes con enfermedades intercurrentes que contraindican la cirugía, se necesita tratamiento farmacológico a largo plazo. Si las manifestaciones del tumor no pueden contrarrestarse lo suficiente con bloqueadores adrenérgicos, puede ser necesario administrar al mismo tiempo metirosina. Este fármaco inhibe a la hidroxilasa de tirosina, disminuye la producción de catecolaminas por el tumor y, a menudo, simplifica el tratamiento prolongado. Con frecuencia, los feocromocitomas malignos recidivan en el retroperitoneo, y las metástasis aparecen sobre todo en hueso y pulmón. Aunque estos tumores malignos son radiorresistentes, en ocasiones la quimioterapia de combinación tiene algún beneficio. También es poca la eficacia de la ^{131}I-MIBG en el tratamiento del feocromocitoma maligno, debido a que la captación de radiofármaco es escasa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico y seguimiento

La supervivencia a los cinco años después de la extirpación quirúrgica suele ser >95% y las recidivas ocurren en menos de 10% de los casos. Cuando la intervención quirúrgica es eficaz, la eliminación de catecolaminas se normaliza aproximadamente en dos semanas. Es necesario medir su concentración para estar seguros de que la extirpación del tumor ha sido completa. Este estudio debe repetirse si reaparecen signos sospechosos o cada año, si el paciente permanece asintomático. En el caso del feocromocitoma maligno, la tasa de supervivencia a cinco años es menor de 50%, aunque se han observado casos ocasionales de supervivencia prolongada.

La extirpación completa cura totalmente la hipertensión en cerca de tres cuartas partes de los pacientes. En el resto se observan recidivas de la hipertensión, si bien ésta suele ser fácil de tratar con los antihipertensores convencionales. La hipertensión persistente después de una intervención eficaz puede deberse a una hipertensión arterial subyacente, o a la presencia de lesiones vasculares irreversibles inducidas por las catecolaminas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Daly PA, Landsberg L: Phaeochromocytoma: Diagnosis and management. Baillieres Clin Endocrinol Metab 9:143, 1992

Gillam MP, Landsberg L: Pheochromocytoma, in *Challenging Cases in Endocrinology*, M Molitch (ed). Humana Press 9:155–183, 2002

Hartmut PH et al: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 346:1459 2002

Hoegerle S et al: Pheochromocytomas: Detection with ^{18}F DOPA whole-body PET—initial results. Radiology 222:507, 2002 [PMID: 11818620]

Kercher KW et al: Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Surg Endosc 16:100, 2002 [PMID: 11961615]

Lenders JWM et al: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. JAMA 287:1427, 2002 [PMID: 11903030]

Sawka AM et al: A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: Measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-h urinary metanephrines and catecholamines. J Clin Endocrinol Metab 88:553, 2003 [PMID: 12574179]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diabetes mellitus: introducción

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen varios tipos diferentes de DM debidos a una compleja interacción entre genética, factores ambientales y elecciones respecto al modo de vida. Dependiendo de la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser descenso de la secreción de insulina, decremento del consumo de glucosa o aumento de la producción de ésta. El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la DM provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos, y supone una pesada carga para el individuo que padece la enfermedad y para el sistema sanitario. En Estados Unidos, la DM es la primera causa de nefropatía en etapa terminal (*end-stage renal disease*, ESRD), de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores y de ceguera en adultos. Dado que está aumentando su incidencia en todo el mundo, seguirá siendo una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el futuro próximo.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16123478]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

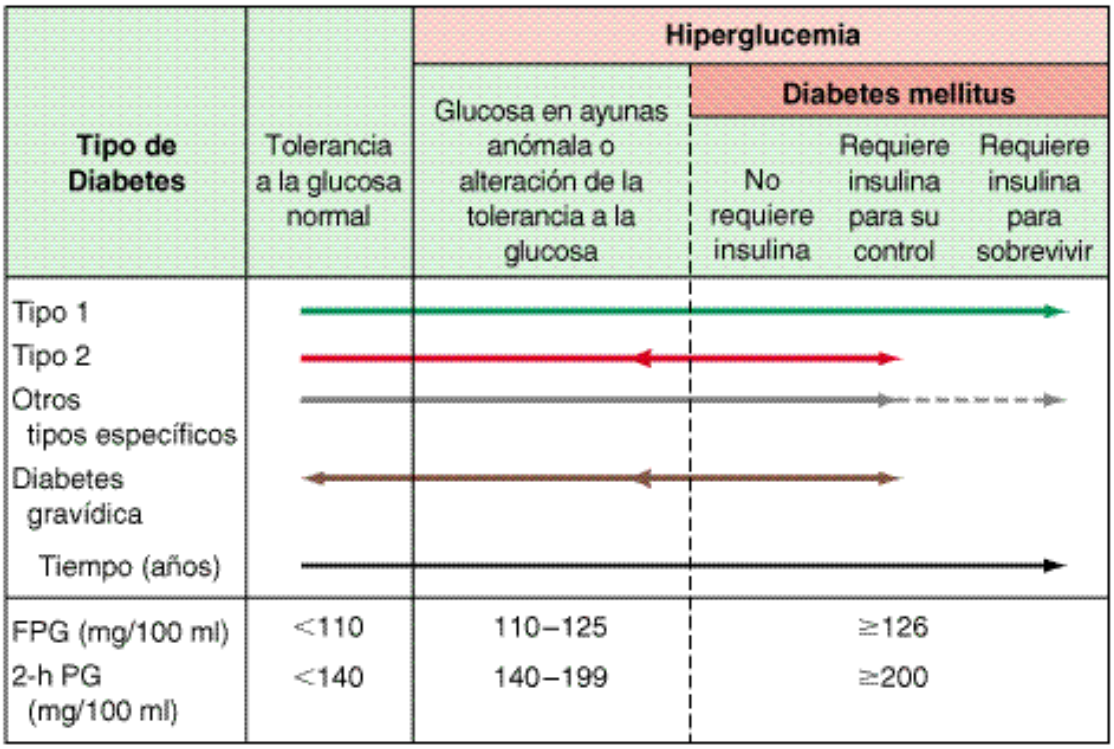
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Clasificación

La DM se clasifica con base en el proceso patógeno que culmina en hiperglucemia, en contraste con criterios previos como edad de inicio o tipo de tratamiento (fig. 323-1). Las dos categorías amplias de la DM se designan tipo 1 y tipo 2 (cuadro 323-1). La DM de tipo 1A es resultado de la destrucción autoinmunitaria de las células beta, que ocasiona deficiencia de insulina. Los individuos con DM de tipo 1B carecen de inmunomarcadores indicadores de un proceso autoinmunitario destructivo de las células beta pancreáticas. Sin embargo, desarrollan deficiencia de insulina por mecanismos no identificados y son propensos a la cetosis. Son relativamente pocos los pacientes con DM de tipo 1 incluidos en la categoría 1B idiopática; muchos de ellos son de ascendencia afroestadounidense o asiática.

FIGURA 323-1.



Espectro de la homeostasia de la glucosa y la diabetes. El espectro que va desde la tolerancia normal a la glucosa hasta la diabetes de tipo 1, tipo 2 y otros tipos específicos de diabetes se muestra de izquierda a derecha. En la mayoría de los tipos, el individuo atraviesa fases que van desde tolerancia normal a la glucosa, pasando por alteración de la tolerancia a la glucosa hasta diabetes manifiesta. Las flechas indican que en algunos tipos de diabetes las variaciones en la tolerancia a la glucosa pueden ser bidireccionales. Por ejemplo, los individuos con diabetes de tipo 2 pueden volver la categoría de alteración de la tolerancia a la glucosa con la pérdida de peso; en la diabetes gravídica, la diabetes puede pasar a una alteración de la tolerancia a la glucosa o incluso a tolerancia normal a la glucosa después del parto. La glucosa plasmática en ayunas (FPG) y la glucosa plasmática (*plasma glucose,* PG) a las 2 h de una sobrecarga de glucosa en los distintos grupos de tolerancia a la glucosa se muestran en la parte inferior de la figura. Estos valores no son válidos para el diagnóstico de diabetes gravídica. Algunos tipos de diabetes pueden no requerir insulina para la supervivencia, de ahí la línea discontinua. En la figura se usan las unidades acostumbradas. (Adaptado de *American Diabetes Association, 2004.*)

Cuadro 323-1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

I. Diabetes de tipo 1 (destrucción de las células beta, que habitualmente provoca déficit absoluto de insulina)
A. Inmunitaria
B. Idiopática
II. Diabetes de tipo 2 (varía entre resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina)
III. Otros tipos específicos de diabetes
A. Defectos genéticos de la función de las células beta caracterizados por mutaciones en:
1. Factor de transcripción nuclear del hepatocito (HNF) 4α (MODY 1)
2. Glucocinasa (MODY 2)
3. HNF-1α (MODY 3)
4. Factor promotor de insulina (IPF) 1 (MODY 4)
5. HNF-1β (MODY 5)
6. NeuroD1 (MODY 6)
7. DNA mitocondrial
8. Conversión de proinsulina o insulina
B. Defectos genéticos en la acción de la insulina
1. Resistencia a la insulina de tipo A
2. Leprecaunismo
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
4. Síndromes de lipodistrofia
C. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa

D. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatinoma, aldosteronoma
E. Inducida por fármacos o agentes químicos: Vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido, agonistas adrenérgicos beta, tiazidas, fenitoína, interferón alfa, inhibidores de proteasa, clozapina, antiadrenérgicos beta
F. Infecciones: rubeola congénita, citomegalovirus, virus coxsackie
G. Formas infrecuentes de diabetes inmunitaria: síndrome del "hombre rígido", anticuerpos contra el receptor de insulina
H. Otros síndromes genéticos que a veces se asocian a diabetes: síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi
IV. Diabetes gravídica (GDM)

Abreviatura: MODY, diabetes de tipo adulto de comienzo en la juventud.

Fuente: Adaptado de la American Diabetes Association, 2004.

La DM de tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se suelen caracterizar por grados variables de resistencia a la insulina, trastorno de la secreción de ésta y aumento de la producción de glucosa. Diversos mecanismos genéticos y metabólicos de la acción de la insulina, su secreción, o ambas, generan el fenotipo común de la DM de tipo 2 (véase más adelante en este capítulo). Los diferentes procesos patógenos en esta última tienen implicaciones terapéuticas potenciales importantes, puesto que se dispone de agentes farmacológicos dirigidos contra trastornos metabólicos específicos. La DM de tipo 2 es precedida por un período de homeostasis anormal de la glucosa clasificado como trastorno de la glucosa en ayunas (*impaired fasting glucose*, IFG) o trastorno de la tolerancia a la glucosa (*impaired glucose tolerance*, IGT).

Dos aspectos de la clasificación actual de la DM difieren de las clasificaciones previas. En primer lugar, se han vuelto obsoletos los términos *diabetes mellitus insulinodependiente* (*insulin-dependent diabetes mellitus*, IDDM) y *diabetes mellitus no insulinodependiente* (*noninsulin-dependent diabetes mellitus*, NIDDM). Como muchos individuos con DM de tipo 2 acaban requiriendo tratamiento con insulina para el control de la glucemia, el empleo del término NIDDM generaba confusión considerable. Una segunda diferencia es que la edad ha dejado de emplearse como criterio en el nuevo sistema de clasificación. Aunque la DM de tipo 1 se desarrolla con más frecuencia antes de los 30 años, puede producirse un proceso de destrucción autoinmunitaria de las células beta a cualquier edad. De hecho, se estima que entre 5 y 10% de las personas que padecen DM después de los 30 años tiene DM de tipo 1A. De modo similar, aunque es más típico el desarrollo de DM de tipo 2 con el paso de los años, también se da en niños, en especial en adolescentes obesos.

Otros tipos de DM

Otras causas de DM son defectos genéticos específicos de la secreción o acción de la insulina, alteraciones metabólicas que trastornan la secreción de insulina y un sinnúmero de situaciones que

alteran la tolerancia a la glucosa (cuadro 323-1). *La diabetes de tipo adulto de comienzo en la juventud* (*maturity onset diabetes of the young*, MODY) es un subtipo de DM que se caracteriza por herencia autosómica dominante, comienzo precoz de la hiperglucemia y trastorno de la secreción de insulina (que se tratará más adelante en este capítulo). Las mutaciones del receptor de insulina causan un grupo de trastornos poco frecuentes caracterizados por resistencia grave a la insulina.

La DM puede ser el resultado de enfermedad exocrina pancreática cuando se destruye gran parte de los islotes pancreáticos (>80%). Las hormonas que antagonizan la acción de la insulina pueden producir DM. Por este motivo, la DM es a menudo una manifestación de ciertas endocrinopatías, como acromegalia y síndrome de Cushing. La destrucción de los islotes pancreáticos se ha atribuido a infecciones víricas, pero son una causa extremadamente rara de DM. La rubeola congénita incrementa en gran medida el riesgo de DM; sin embargo, la mayoría de estos individuos también poseen inmunomarcadores que indican destrucción autoinmunitaria de las células beta.

Diabetes gravídica

Durante el embarazo se puede desarrollar y descubrir por primera vez intolerancia a la glucosa. La resistencia a la insulina relacionada con las alteraciones metabólicas del final del embarazo aumenta las necesidades de insulina y puede provocar hiperglucemia o intolerancia a la glucosa. La diabetes mellitus gravídica (*gestational diabetes mellitus*, GDM) se ve en alrededor de 4% de los embarazos en Estados Unidos; la mayoría de las mujeres recuperan una tolerancia a la glucosa normal después del parto, pero tienen un riesgo sustancial (30 a 60%) de padecer diabetes en etapas ulteriores de la vida.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

La prevalencia mundial de la DM se ha incrementado en grado impresionante durante los dos últimos decenios. De manera similar, están aumentando también las tasas de prevalencia del IFG. Aunque la prevalencia tanto de la DM de tipo 1 como de la DM de tipo 2 está aumentando en todo el mundo, cabe esperar que la del tipo 2 aumente con más rapidez en el futuro a causa de la obesidad creciente y la reducción de la actividad física. La DM se incrementa con la edad. En el año 2000 se estimaba que la prevalencia de la diabetes era de 0.19% en personas menores de 20 años, y de 8.6% en las mayores de esa edad. En los individuos de más de 65 años la prevalencia de DM fue de 20.1%. La prevalencia es semejante en varones y mujeres dentro de la mayor parte de los grupos de edad, pero es ligeramente más elevada en los varones mayores de 60 años.

Existe considerable variabilidad geográfica en la incidencia de diabetes de tipo 1 y tipo 2. Por ejemplo, Escandinavia tiene la tasa máxima del tipo 1 (en Finlandia, la incidencia por año es de 35/100 000). La frecuencia de DM de tipo 1 es mucho más baja en la cuenca del Pacífico (en Japón y China, la incidencia anual es de uno a tres por 100 000); Europa (norte) y Estados Unidos comparten una frecuencia intermedia (ocho a 17/100 000 por año). Se piensa que buena parte del aumento del riesgo de DM de tipo 1 es el reflejo de la frecuencia de alelos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de alto riesgo en grupos étnicos de diferentes zonas geográficas. La prevalencia de DM de tipo 2 y su precursora, la IGT, es máxima en determinadas islas del Pacífico, intermedia en países como India y Estados Unidos, y relativamente baja en Rusia y China. Es probable que esta variabilidad se deba tanto a factores genéticos como ambientales. La prevalencia de la DM varía también entre las diferentes poblaciones étnicas dentro de un país determinado. En el año 2000, la prevalencia de la DM en Estados Unidos fue de 13% en afroestadounidenses, 10.2% en hispanoestadounidenses, 15.5% en nativos (amerindios y esquimales de Alaska) y 7.8% en blancos no hispanos. El inicio de la DM tipo 2 ocurre, en promedio, a edad más temprana en los grupos étnicos distintos del blanco no hispano.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

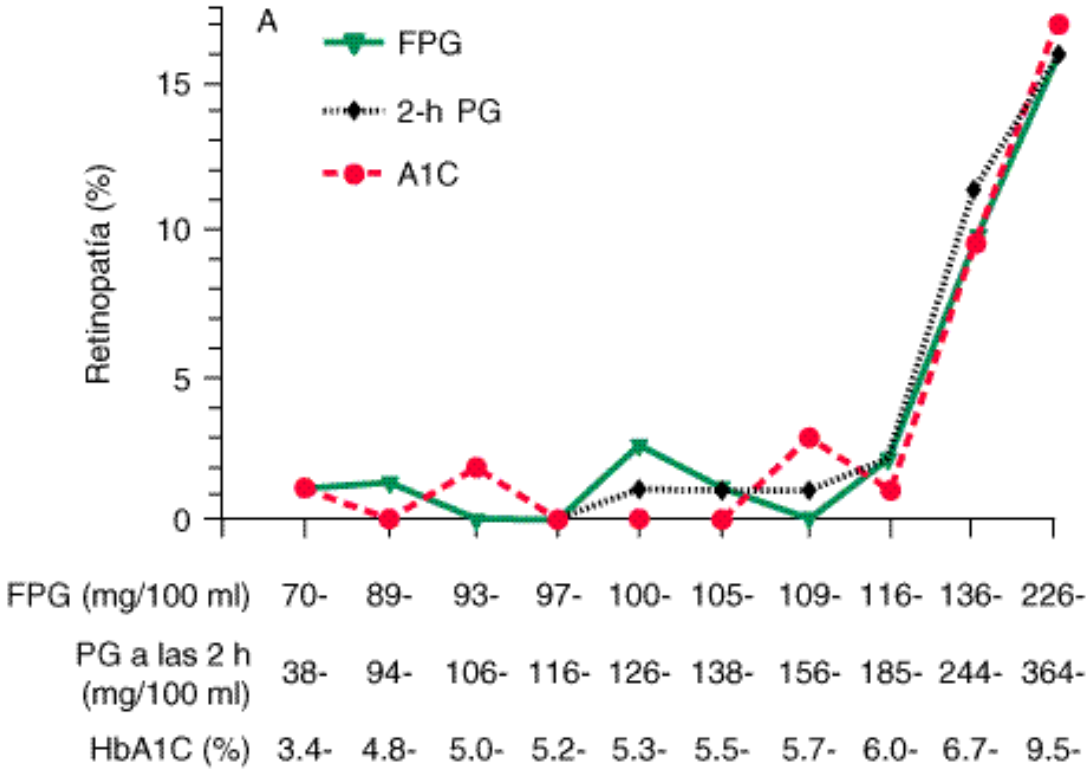
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El National Diabetes Data Group y la Organización Mundial de la Salud han propuesto criterios diagnósticos para la DM (cuadro 323-2) basados en las siguientes premisas: 1) el espectro de la glucosa plasmática en ayunas (*fasting plasma glucose*, FPG) y la reacción a una carga oral de glucosa varían entre los individuos normales, y 2) la DM se define como nivel de glucemia al que ocurren las complicaciones específicas de la diabetes más que como desviaciones a partir de una media basada en la población. Por ejemplo, la prevalencia de la retinopatía en los amerindios estadounidenses (específicamente los pimas) empieza a incrementarse a una FPG que pasa de 6.4 mmol/L (116 mg/100 ml) (fig. 323-2).

FIGURA 323-2.



Relación entre una complicación específica de la diabetes y tolerancia a la glucosa. Esta figura muestra la incidencia de retinopatía en los amerindios pimas en función de la glucosa plasmática en ayunas (FPG), la glucosa plasmática a las 2 h de una sobrecarga de glucosa de 75 g por vía oral (PG 2 h), o la glucohemoglobina (A1C). Obsérvese que la incidencia de retinopatía aumenta notablemente con una glucosa plasmática en ayunas >116 mg/100 ml, o una glucosa plasmática a las 2 h de 185 mg/100 ml, o una A1C >6.0%. En la figura se emplean las unidades acostumbradas. (*Copyright 2002 American Diabetes Association.* Tomado de *Diabetes Care 25[Suppl 1]: S5-S20, 2002.*)

Cuadro 323-2. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus

• Síntomas de diabetes más concentración de glucosa sanguínea al azar ≥11.1 mmol/L (200 mg/100 ml)[a] *o bien*
• Glucosa plasmática en ayunas ≥7.0 mmol/L (126 mg/100 ml)[b] *o bien*
• Glucosa plasmática a las 2 h ≥11.1 mmol/L (200 mg/100 ml) durante una prueba de tolerancia a la glucosa[c]

[a] Se define como "al azar" la extracción sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última toma de alimento.

[b] Se define como "ayunas" la ausencia de ingestión calórica durante al menos 8 horas.

[c] Esta prueba debe realizarse con una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua; no se recomienda en la práctica clínica sistemática.

Nota: en ausencia de hiperglucemia inequívoca y descompensación metabólica aguda, deberán confirmarse estos criterios mediante repetición de estos estudios en un día distinto.

Fuente: con autorización de American Diabetes Association, 2004.

La tolerancia a la glucosa se clasifica en tres categorías con base en la FPG: 1) la FPG menor de 5.6 mmol/L (100 mg/100 ml) se considera normal, 2) la FPG de 5.6 mmol/L o mayor (100 mg/100 ml) pero menor de 7.0 mmol/L (126 mg/100 ml) se define como IFG y 3) la FPG de 7.0 mmol/L o más (126 mg/100 ml) justifica establecer el diagnóstico de DM. El IFG es equivalente al IGT, que se define como concentraciones plasmáticas de glucosa de 7.8 a 11.1 mmol/L (140 a 200 mg/100 ml) 2 h después de recibir una carga oral de glucosa de 75 g (cuadro 323-2). Los individuos con IFG o IGT están en riesgo sustancial de desarrollar DM de tipo 2 (40% de riesgo durante los siguientes cinco años) y enfermedad cardiovascular.

Los criterios revisados de diagnóstico de la DM resaltan que la FPG es el método más fiable y cómodo de diagnóstico de DM en sujetos asintomáticos. Una concentración de glucosa plasmática ≥11.1 mmol/L (200 mg/100 ml) tomada al azar y acompañada de los síntomas clásicos de DM (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) basta para el diagnóstico de DM (cuadro 323-2). La prueba de sobrecarga oral de glucosa, aunque sigue siendo un método válido de diagnóstico de DM, no se recomienda como parte de la atención sistemática.

Algunos investigadores han aconsejado recurrir a la determinación de hemoglobina A1C (A1C) como prueba diagnóstica de DM. Aunque existe correlación firme entre las elevaciones de la glucosa plasmática y la A1C (descrita más adelante en este capítulo), las relaciones entre FPG y A1C en individuos con tolerancia normal o intolerancia ligera a la glucosa son menos claras, por lo que no se recomienda en la actualidad emplear la determinación de A1C para el diagnóstico de diabetes.

El diagnóstico de DM tiene implicaciones profundas para el individuo desde los puntos de vista médico y financiero. Por lo anterior, deben satisfacerse estos criterios diagnósticos antes de confirmar que el individuo experimenta DM. Deben persistir las anormalidades indicadoras de diabetes en estudios repetidos antes de establecer el diagnóstico definitivo de esta enfermedad, a menos que se encuentren trastornos metabólicos agudos o concentración plasmática de glucosa notablemente elevada (cuadro 323-2). Los criterios revisados permiten además eliminar el diagnóstico de DM en las situaciones en las que la FPG se normaliza.

Detección

Se recomienda el empleo generalizado de la FPG como prueba de detección de DM de tipo 2 porque: 1) gran número de los individuos que satisfacen los criterios actuales de DM son asintomáticos y no se percatan de que experimentan el trastorno, 2) los estudios epidemiológicos sugieren que puede existir DM de tipo 2 hasta durante un decenio antes de establecerse el diagnóstico, 3) hasta 50% de los individuos con DM de tipo 2 tienen una o más complicaciones específicas de la diabetes en el momento de su diagnóstico y 4) el tratamiento de la DM de tipo 2 puede alterar favorablemente la evolución natural de esta enfermedad. La American Diabetes Association (ADA) recomienda investigar a todos los individuos mayores de 45 años de edad cada tres años, y hacerlo con todos los que tienen factores adicionales de riesgo (cuadro 323-3) a edad más temprana. A diferencia de lo que sucede en la DM de tipo 2, es raro que un individuo con diabetes de tipo 1 tenga un período prolongado de hiperglucemia antes del diagnóstico. Se va disponiendo de algunos inmunomarcadores de la diabetes de tipo 1 (que se tratan más adelante en este capítulo), pero en la actualidad se desaconseja su empleo a la espera de identificar intervenciones que supongan beneficios clínicos en individuos con riesgo elevado de padecer DM de tipo 1.

Cuadro 323-3. Factores de riesgo de diabetes mellitus de tipo 2

• Antecedentes familiares de diabetes (p. ej., progenitor o hermano con diabetes de tipo 2)
• Obesidad (BMI ≥25 kg/m^2)
• Inactividad física habitual
• Raza o etnicidad (p. ej., afroestadounidense, hispanoestadounidense, amerindio, ascendencia asiática, isleño del Pacífico)
• IFG o IGT previamente identificados
• Antecedentes de GDM o nacimiento de un niño que pesa >4 kg
• Hipertensión (presión arterial ≥140/90 mmHg)
• Concentración de colesterol de HDL ≤35 mg/100 ml (0.90 mmol/L), concentración de triglicéridos ≥250 mg/100 ml (2.82 mmol/L) o ambas cosas
• Síndrome de ovario poliquístico o acantosis nigricans
• Antecedentes de enfermedad vascular

Nota: BMI, índice de masa corporal; IFG, trastorno de la glucosa en ayunas; IGT, trastorno de la tolerancia a la glucosa; GDM, diabetes mellitus gestacional; HDL, lipoproteína de alta densidad.

Fuente: Adaptado de American Diabetes Association, 2004.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Biosíntesis, secreción y acción de la insulina

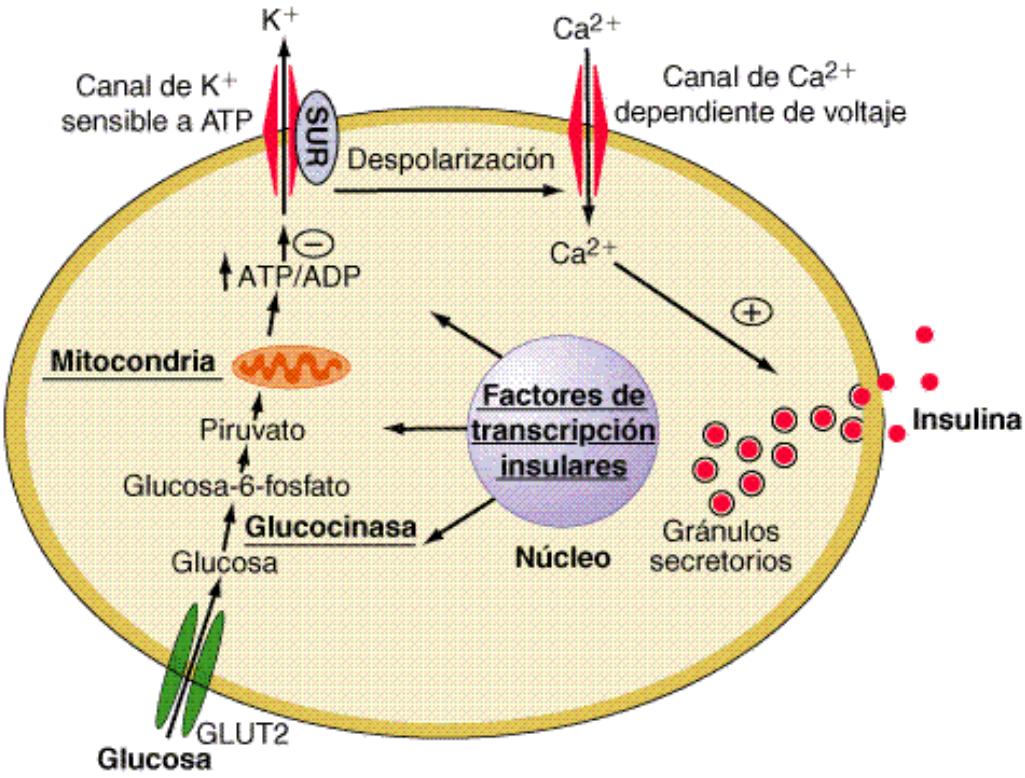
Biosíntesis

La insulina es producida por las células beta de los islotes pancreáticos. Inicialmente se sintetiza como un polipéptido precursor con una única cadena de 86 aminoácidos, la preproinsulina. El procesamiento proteolítico posterior elimina el péptido señal amino terminal, generando la proinsulina. La proinsulina está emparentada en su estructura con los factores de crecimiento afines a la insulina I y II, que se unen débilmente al receptor de insulina (cap. 317). La escisión de un fragmento interno de la proinsulina de 31 residuos genera el péptido C y las cadenas A (de 21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos) de la insulina, unidas entre sí por puentes disulfuro. La molécula de insulina madura y el péptido C se almacenan juntos y se segregan simultáneamente desde los gránulos secretorios de las células beta. Como el péptido C es menos sensible a la degradación hepática que la insulina, constituye un marcador útil de la secreción de insulina y permite diferenciar la insulina de origen endógeno y exógeno en el estudio de la hipoglucemia (cap. 324). En la actualidad, la insulina humana se produce por tecnología de DNA recombinante; las modificaciones estructurales de uno o más residuos son útiles para variar sus características físicas y farmacológicas (véase más adelante en este capítulo).

Secreción

La glucosa es el regulador esencial de la secreción de insulina por la célula beta pancreática, aunque también ejercen su influencia aminoácidos, cetonas, diversos nutrimentos, péptidos gastrointestinales y neurotransmisores. Las concentraciones de glucosa que pasan de 3.9 mmol/L (70 mg/100 ml) estimulan la síntesis de insulina primordialmente al intensificar la traducción y el procesamiento de la proteína. La glucosa comienza a estimular la secreción de insulina cuando aquélla es introducida en la célula beta por el transportador de glucosa GLUT2 (fig. 323-3). La fosforilación de la glucosa por glucocinasa es el paso limitante de la velocidad que controla la secreción de insulina regulada por glucosa. El metabolismo ulterior de la glucosa 6-fosfato por la vía de la glucólisis genera trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP), que inhibe la actividad de un canal de K^+ sensible a ATP. Este canal consiste en dos proteínas separadas: una es el receptor de ciertos hipoglucemiantes orales (p. ej., sulfonilureas, meglitinidas), y el otro es una proteína de canal de K^+ rectificadora hacia el interior. La inhibición de este canal de K^+ induce la despolarización de la membrana de la célula beta, lo que abre canales de calcio dependientes de voltaje (con entrada consecuente de calcio en la célula) y estimula la secreción de insulina. Las características de la secreción de insulina revelan un patrón pulsátil de descarga de la hormona, con ráfagas secretorias pequeñas aproximadamente cada 10 min superpuestas a oscilaciones de mayor amplitud de 80 a 150 min. Las comidas y otros estímulos mayores de la secreción de insulina inducen grandes descargas (incrementos de cuatro a cinco veces el valor basal) de secreción de insulina que suelen durar 2 a 3 h antes de volver a la cifra de referencia. Los trastornos de estos patrones secretorios normales constituyen uno de los signos más tempranos de disfunción de la célula beta en la diabetes mellitus.

FIGURA 323-3.

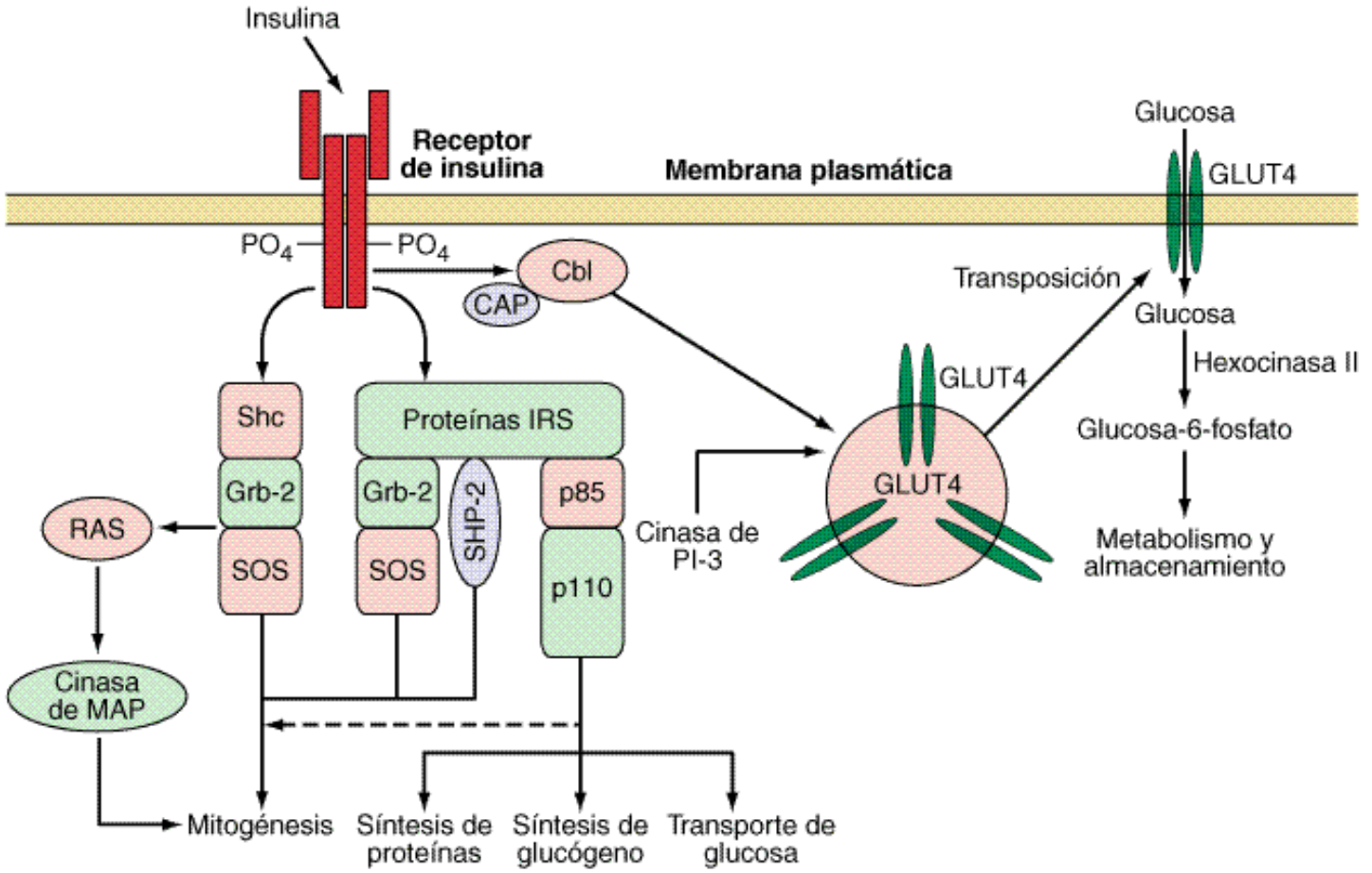


Diabetes y anormalidades de la secreción de insulina estimulada por glucosa. La glucosa y otros nutrimentos regulan la secreción de insulina por la célula beta pancreática. La glucosa es transportada por el transportador GLUT2; el metabolismo subsecuente de la glucosa por la célula beta modifica la actividad del canal de iones, lo que tiene como consecuencia secreción de insulina. El receptor SUR es el sitio de fijación para fármacos que actúan como secretagogos de la insulina. Las mutaciones en los sucesos o las hormonas cuyos nombres se han subrayado en la figura son causas de diabetes del tipo de inicio en la madurez que ocurre en personas jóvenes o de otras formas de diabetes. SUR, receptor de sulfonilurea (*sulfonylurea receptor*); ATP, trifosfato de adenosina; ADP, difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*). (Adaptado de *WL Lowe,* en *JL Jameson [ed]: Principles of Molecular Medicine. Totowa, NJ, Humana, 1998.*)

Acción

Una vez que se secreta la insulina hacia la sangre venosa portal, casi 50% de ella se degrada en el hígado. La insulina que no extrae el hígado llega a la circulación general, donde se fija en receptores de sus sitios diana. La insulina que se fija a su receptor estimula la actividad intrínseca de cinasa de tirosina, lo que da por resultado autofosforilación del receptor y reclutamiento de moléculas de señalización intracelulares, como los sustratos del receptor de insulina (*insulin receptor substrates*, IRS) (fig. 323-4). Estas proteínas adaptadoras y otras inician una cascada compleja de reacciones de fosforilación y desfosforilación, que en último término provocan los amplios efectos metabólicos y mitógenos de la insulina. Por ejemplo, la activación de la vía de la cinasa de fosfatidilinositol-3' (cinasa de PI-3) estimula la transposición de los transportadores de glucosa (p. ej., GLUT4) a la superficie celular, un suceso crucial para la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo. La activación de otras vías de señalización del receptor de insulina induce la síntesis de glucógeno, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y la regulación de diversos genes en células que reaccionan a la insulina.

FIGURA 323-4.



Vía de transducción de señales de la insulina en el músculo esquelético. El receptor de la insulina tiene actividad intrínseca de cinasa de tirosina y entra en interacción con proteínas sustratos del receptor de insulina ([*insulin receptor substrates,* IRS] y Shc). Se fijan a estas proteínas celulares diversas proteínas de "acoplamiento" e inician las acciones metabólicas de la insulina [GrB-2, SOS, SHP-2, p85, p110 y cinasa de fosfatidilinositol-3' (*phosphatidylinositol-3'-kinase,* cinasa de PI-3)]. La insulina incrementa el transporte de glucosa por medio de la cinasa de PI-3 y la vía Cbl, lo que a su vez promueve la transposición de vesículas intracelulares que contienen el transportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana plasmática. (Adaptado de *WL Lowe,* en *JL Jameson [ed]: Principles of Molecular Medicine. Totowa, NJ, Humana, 1998; A Virkamaki et al: J Clin Invest 103:931, 1999.* Para encontrar detalles adicionales consulte a *Saltiel* y *Kahn, 2001.*)

La homeostasis de la glucosa refleja un equilibrio preciso entre la producción hepática de glucosa y la captación y utilización periféricas de esta sustancia. La insulina es el regulador más importante de este equilibrio metabólico, pero los efectos de otras vías, como aferencias nerviosas, señales metabólicas y hormonas (p. ej., el glucagon) generan un control integrado del aporte y la utilización de glucosa (cap. 324; véase la fig. 324-1). En el estado de ayuno, las concentraciones bajas de insulina incrementan la producción de glucosa al promover la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas. El glucagon estimula también la glucogenólisis y la gluconeogénesis por el hígado y la médula renal. Las concentraciones bajas de insulina disminuyen la síntesis de glucógeno, reducen la captación de glucosa en los tejidos sensibles a insulina y promueven la movilización de los precursores almacenados. En el período posprandial la carga de glucosa incrementa la concentración de insulina y disminuye la de glucagon, lo que tiene como consecuencia inversión de estos procesos. La mayor parte de la glucosa posprandial es utilizada por el músculo esquelético, efecto que se debe a la captación de glucosa estimulada por insulina. Otros tejidos, principalmente el cerebral, utilizan la glucosa de una manera independiente de la insulina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana
a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

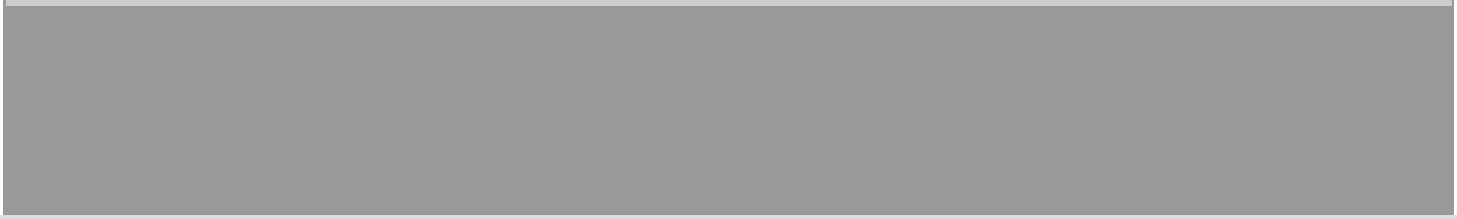
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

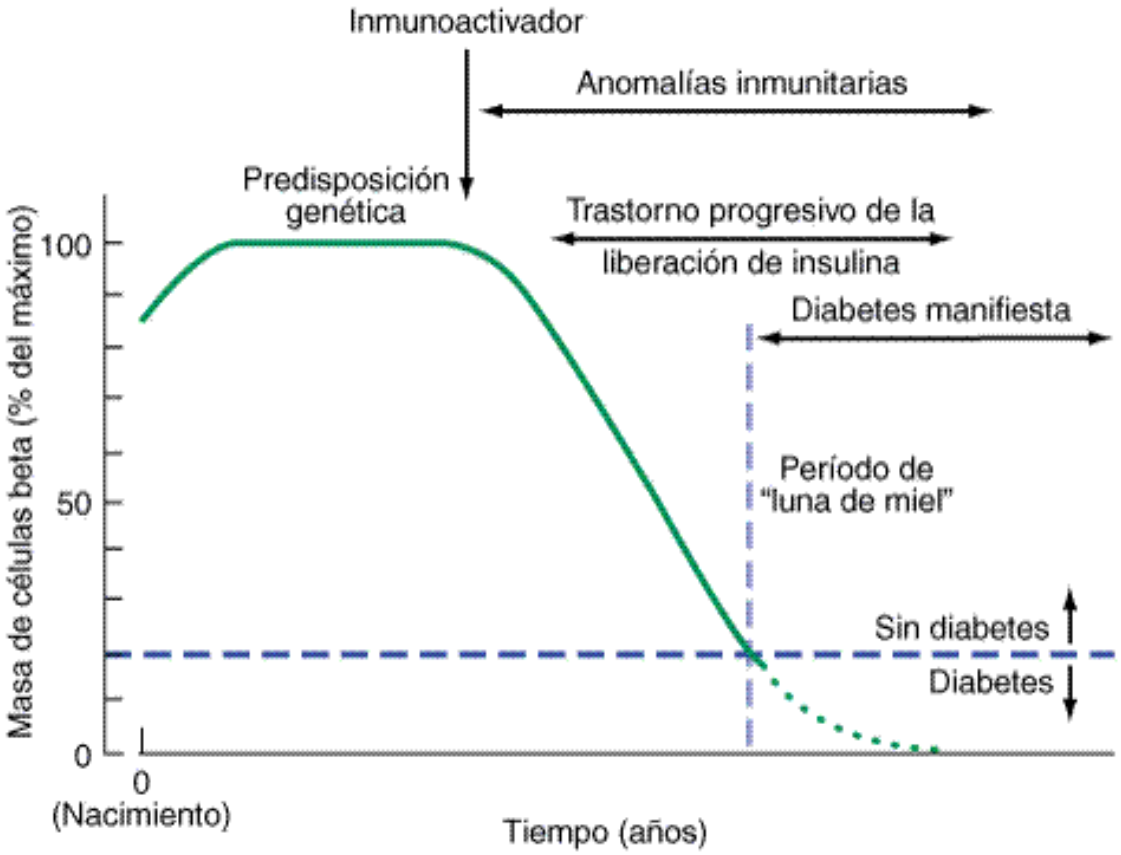
Patogenia

Diabetes mellitus de tipo 1

La DM de tipo 1A se desarrolla como resultado de los efectos sinérgicos de factores genéticos, ambientales e inmunitarios que terminan por destruir las células beta pancreáticas. En la figura 323-5 se muestra esquemáticamente el desarrollo temporal de la DM de tipo 1A en función de la masa de células beta. Los individuos con predisposición genética tienen una masa normal de células beta en el momento del nacimiento, pero comienzan a perderla por destrucción inmunitaria a lo largo de meses o años. Se piensa que este proceso autoinmunitario es desencadenado por un estímulo infeccioso o ambiental, y que es mantenido por una molécula específica de las células beta. En la mayoría de los individuos aparecen inmunomarcadores después del suceso desencadenante pero antes de que la enfermedad se manifieste en clínica. Después empieza a declinar la masa de las células beta, y se trastorna progresivamente la secreción de insulina, a pesar de mantenerse una tolerancia normal a la glucosa. La velocidad de declive de la masa de células beta es muy variable de un individuo a otro, y algunos pacientes avanzan rápidamente al cuadro clínico de diabetes, mientras en otros la evolución es más lenta. Las características de la diabetes no se hacen evidentes sino hasta que se han destruido la mayoría de las células beta (alrededor de 80%). En este punto, todavía existen células beta residuales, pero son insuficientes para mantener la tolerancia a la glucosa. Los sucesos que desencadenan la transición entre la intolerancia a la glucosa y la diabetes franca se asocian a menudo a un aumento de las necesidades de insulina, como puede ocurrir durante las infecciones o la pubertad. Después de la presentación inicial de una DM de tipo 1A, puede haber una fase de "luna de miel" durante la cual es posible el control de la glucemia con dosis bajas de insulina o incluso, en raras ocasiones, prescindiendo de ésta. Sin embargo, esta fase fugaz de producción de insulina endógena por las células beta residuales desaparece cuando el proceso autoinmunitario termina por destruir las pocas que quedan, y el sujeto sufre un déficit completo de insulina.

FIGURA 323-5.





Modelo temporal del desarrollo de la diabetes tipo 1. Los individuos genéticamente predispuestos están expuestos a un inmunoactivador que inicia un proceso autoinmunitario cuya consecuencia es una declinación gradual de la masa de células beta. La pendiente de descenso de la masa de células beta varía de un individuo a otro. Este trastorno progresivo de la liberación de insulina produce diabetes cuando se ha destruido alrededor de 80% de la masa de células beta. Se puede ver una fase de "luna de miel" en el año o los dos años que siguen al inicio de la diabetes, que se acompaña de decremento de las necesidades de insulina. (Adaptado de *Medical Management of type 1 Diabetes, 3d ed. JS Skyler [ed]. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1998.*)

Consideraciones genéticas

En la susceptibilidad genética a la DM de tipo 1A intervienen múltiples genes. La concordancia de la DM de tipo 1A en gemelos idénticos oscila entre 30 y 70%, lo que indica que debe haber otros factores modificadores que contribuyen a determinar si se produce o no la diabetes. El principal gen de predisposición a la DM de tipo 1A se localiza en la región HLA del cromosoma 6. Los polimorfismos en el complejo HLA parecen representar 40 a 50% del riesgo genético de padecer DM de tipo 1A. Esta región contiene genes que codifican las moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase II, que presentan el antígeno a las células T colaboradoras y por tanto participan en el inicio de la reacción inmunitaria (cap. 296). La capacidad de las moléculas de clase II del MHC de presentar el antígeno depende de la composición de aminoácidos de sus lugares de unión del antígeno. Las sustituciones de aminoácidos pueden influir en la especificidad de la respuesta inmunitaria, alterando la afinidad de los diferentes antígenos por las moléculas de clase II.

La mayoría de los diabéticos de tipo 1A tienen el haplotipo HLA DR3, el HLA DR4, o ambos. La depuración de los procedimientos de genotipificación de los loci HLA ha permitido demostrar que los

haplotipos DQA1*0301, DQB1*0302, DQA1*501 y DQB1*0201 están más fuertemente asociados con la DM de tipo 1A. Estos haplotipos están presentes en 40% de los niños con DM de tipo 1A, y sólo en 2% de la población normal de Estados Unidos.

Además de las asociaciones al MHC de clase II, al menos 17 loci diferentes pueden contribuir a la vulnerabilidad a la diabetes de tipo 1A. Por ejemplo, algunos polimorfismos en la región promotora del gen de la insulina explican casi 10% de la predisposición a la diabetes de tipo 1A. También existen genes que confieren protección contra el desarrollo de la enfermedad. Así, los haplotipos DQA1*0102 y DQB1*0602 están presentes en 20% de la población de Estados Unidos, pero son extremadamente raros en individuos con DM de tipo 1A (<1%).

El riesgo de desarrollar DM de tipo 1A aumenta 10 veces en los parientes de quienes sufren esta enfermedad. De todas maneras, no desarrollan diabetes la mayoría de los individuos con los haplotipos predisponentes. Además, casi todas las personas con DM de tipo 1A no tienen un pariente en primer grado con este trastorno.

Factores autoinmunitarios

A pesar de que otros tipos de células insulares [células alfa (productoras de glucagon), células delta (productoras de somatostatina), o células PP (productoras de polipéptido pancreático)] son funcional y embriológicamente similares a las células beta y expresan la mayor parte de las mismas proteínas que éstas, de manera inexplicable resultan indemnes del proceso autoinmunitario. Desde el punto de vista anatomopatológico, las células de los islotes pancreáticos son infiltradas por linfocitos (un proceso denominado *insulitis*). Después de la destrucción de las células beta, el proceso inflamatorio remite, los islotes quedan atróficos y desaparecen los inmunomarcadores. Los estudios sobre la insulitis en seres humanos y en modelos animales de DM de tipo 1A (ratón NOD y rata BB) han identificado las siguientes anomalías tanto en la rama humoral como en la celular del sistema inmunitario: 1) autoanticuerpos contra células de los islotes; 2) linfocitos activados en los islotes, los ganglios linfáticos peripancreáticos y la circulación generalizada; 3) linfocitos T que proliferan cuando son estimulados con proteínas de los islotes, y 4) liberación de citocinas en el seno de la insulitis. Las células beta parecen ser especialmente vulnerables al efecto tóxico de algunas citocinas (factor de necrosis tumoral alfa [*tumor necrosis factor*, TNF-□], interferón gamma e interleucina 1 [IL-1]). Se ignoran los mecanismos precisos de la muerte de las células beta, pero tal vez participen formación de metabolitos del óxido nítrico, apoptosis y efectos citotóxicos directos de las células T CD8+. Se cree que en el proceso de destrucción no intervienen autoanticuerpos contra las células de los islotes, pues estos autoanticuerpos no reaccionan en general contra la superficie de las células de los islotes y son incapaces de transferir la diabetes mellitus a animales.

Entre las moléculas del islote pancreático que constituyen objetivos del proceso autoinmunitario se cuentan insulina, descarboxilasa de ácido glutámico ([*glutamic acid decarboxylase*, GAD] la enzima biosintética del neurotransmisor del ácido aminobutírico gamma [*gamma-aminobutyric acid*, GABA]), ICA-512/IA-2 (con homología con las fosfatasas de tirosina), y fogrina (proteína de los

gránulos secretorios de insulina). Otros autoantígenos definidos con menos precisión son un ganglióside del islote y la carboxipeptidasa H. Con la excepción de la insulina, ninguno de los autoantígenos son específicos de las células beta, lo que suscita la interrogante de cómo son destruidas éstas de manera selectiva. Las teorías actuales favorecen el inicio por un proceso autoinmunitario dirigido contra una molécula de la célula beta, que después se propaga a otras moléculas del islote a medida que el proceso autoinmunitario destruye las células beta y crea una serie de autoantígenos secundarios. Las células beta de los individuos que padecen DM de tipo 1A no son diferentes de las células beta de las personas normales, porque los islotes trasplantados son destruidos por la recidiva del proceso autoinmunitario de la DM de tipo 1A.

Inmunomarcadores

Los autoanticuerpos contra las células de los islotes (*islet cell autoantibodies*, ICA) son una combinación de varios anticuerpos diferentes dirigidos contra moléculas del islote como GAD, insulina, IA-2/ICA-512 y un ganglióside del islote, y sirven como marcador del proceso autoinmunitario de la diabetes de tipo 1A. La determinación de los ICA puede ser útil para clasificar el tipo de diabetes como 1A y para identificar individuos no diabéticos con riesgo de padecerla. Los ICA están presentes en la mayoría (>75%) de los individuos con diagnóstico reciente de DM de tipo 1A, en una minoría significativa de diabéticos de tipo 2 recién diagnosticados (5 a 10%) y, en ocasiones, en embarazadas con diabetes gravídica (<5%). En 3 a 4% de los familiares de primer grado de los sujetos con DM de tipo 1A existen ICA. Junto con la presencia de un trastorno de la secreción de insulina en la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, predicen un riesgo superior al 50% de padecer DM de tipo 1A en los cinco años siguientes. Si no existe este trastorno de la secreción de insulina, la presencia de ICA predice un riesgo a cinco años inferior al 25%. Con base en estos datos, el riesgo de que un familiar en primer grado padezca una DM de tipo 1A es relativamente bajo. En la actualidad la medición de los ICA en individuos no diabéticos es un instrumento limitado al campo de la investigación, porque no se ha aprobado tratamiento alguno para prevenir la ocurrencia o el avance de la DM de tipo 1A.

Factores ambientales

Se ha señalado que numerosos sucesos ambientales desencadenan el proceso autoinmunitario en sujetos genéticamente vulnerables; sin embargo, no se ha relacionado de manera concluyente ninguno de ellos con la diabetes. Ha resultado difícil identificar un desencadenante ambiental porque el suceso puede preceder en varios años al desarrollo de la diabetes (fig. 323-5). Entre los desencadenantes ambientales hipotéticos se cuentan virus (en especial virus coxsackie y de la rubeola), exposición precoz a proteínas de la leche de vaca, y nitrosureas.

Prevención de la DM de tipo 1A

En modelos animales, algunas intervenciones han tenido éxito para retrasar o evitar la diabetes. Algunas de ellas han tenido como objetivo directo el sistema inmunitario (inmunodepresión, deleción selectiva de subgrupos de células T, inducción de inmunotolerancia a las proteínas

insulares), mientras que otras evitan la muerte de las células de los islotes bloqueando las citocinas citotóxicas o aumentando la resistencia de los islotes al proceso de destrucción. Aunque los resultados en modelos animales resultan prometedores, ninguna de estas tentativas ha tenido éxito para evitar la DM de tipo 1A en seres humanos. El Diabetes Prevention Trial–type 1 concluyó recientemente que la administración de insulina a individuos que experimentaban un alto riesgo de desarrollar DM de tipo 1A no impidió que la sufrieran después.

Dm de tipo 2

La resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta son aspectos centrales del desarrollo de DM de tipo 2. Aunque persisten las controversias en cuanto al defecto primario, en su mayor parte los estudios se inclinan a favor de que la resistencia a la insulina precede a los defectos de su secreción, y que la diabetes se desarrolla sólo si se torna inadecuada la secreción de insulina.

Consideraciones Genéticas

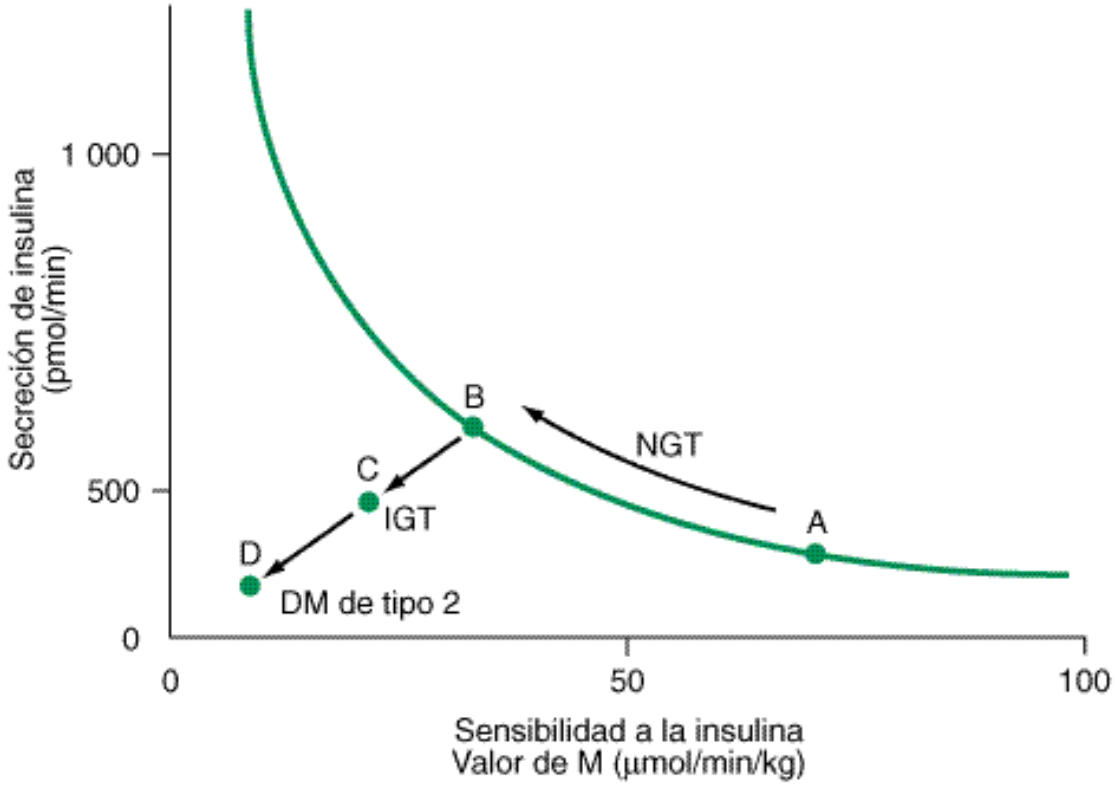
La DM de tipo 2 posee un fuerte componente genético. Aunque todavía no se han identificado los genes principales que predisponen a este trastorno, está claro que se trata de una enfermedad poligénica y multifactorial. Diversos loci genéticos contribuyen a la vulnerabilidad, y factores ambientales como nutrición y actividad física regulan todavía más la expresión fenotípica de la enfermedad. La concordancia de la DM de tipo 2 en gemelos idénticos se sitúa entre 70 y 90%. Los individuos con un progenitor con DM de tipo 2 tienen más riesgo de diabetes; si ambos progenitores tienen DM de tipo 2, el riesgo en la descendencia puede alcanzar el 40%. En muchos familiares en primer grado no diabéticos de sujetos con DM de tipo 2 existe resistencia a la insulina, demostrada por una menor utilización de glucosa por el músculo esquelético. Sin embargo, la definición de las alteraciones genéticas de la DM de tipo 2 continúa siendo un reto, porque el defecto genético de la secreción o la acción de la insulina puede no manifestarse a menos que se superponga a un suceso ambiental u otro defecto genético, como la obesidad. Las mutaciones en varias moléculas que participan en la acción de la insulina (p. ej., receptor de la insulina y enzimas participantes en la homeostasia de la glucosa) explican una fracción muy pequeña de los casos de DM de tipo 2. De manera semejante, no se han encontrado defectos genéticos en las proteínas que participan en la secreción de insulina en la mayoría de los individuos que experimentan la diabetes de este tipo. Se está empleando el rastreo a toda la amplitud del genoma en busca de mutaciones o polimorfismos relacionados con la DM de tipo 2, en un esfuerzo por identificar los genes relacionados con esta forma de la enfermedad. En poblaciones hispanas y algunas otras se relaciona con este trastorno el gen de la proteasa calpaína 10.

Fisiopatología

La diabetes de tipo 2 se caracteriza por tres alteraciones fisiopatológicas: trastorno de la secreción de insulina, resistencia periférica a ésta y producción hepática excesiva de glucosa. La obesidad, en especial la visceral o central (como es evidente en el índice cintura-cadera), es muy frecuente en esta forma de diabetes. La resistencia a la insulina que acompaña a la obesidad aumenta la

resistencia a la insulina determinada genéticamente de la DM de tipo 2. Los adipocitos secretan cierto número de productos biológicos (leptina, factor de necrosis tumoral alfa, ácidos grasos libres, resistina y adiponectina) que modulan la secreción de insulina, la acción de la insulina y el peso corporal, y pueden contribuir a la resistencia a la insulina. En las fases tempranas del trastorno, la tolerancia a la glucosa permanece normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta pancreáticas compensan aumentando la producción de insulina (fig. 323-6). A medida que avanzan la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora, los islotes pancreáticos se tornan incapaces de mantener el estado de hiperinsulinismo. Se desarrolla entonces IGT, caracterizado por grandes elevaciones de la glucemia posprandial. Cuando declina todavía más la secreción de insulina y aumenta la producción hepática de glucosa, aparece la diabetes manifiesta con hiperglucemia en ayuno. Finalmente ocurre el fallo de las células beta. A menudo están elevados los marcadores de la inflamación como IL-6 y proteína C reactiva en la diabetes de tipo 2.

FIGURA 323-6.



Cambios metabólicos que ocurren el desarollo de la diabetes mellitus (DM) de tipo 2. Le secreción de insulina y la sensibilidad a ésta se encuentran relacionados, y conforme el individio se hace más resistente a esta hormona (al pasar del punto A al punto B) se incrementa su secreción. La incapacidad de compensar el problema mediante aumento de la secreción de insulina da por resultado, inicialmente, trastorno de la tolerancia a la glucosa (IGT, punto C) y en última instancia DM de tipo 2 (punto D). (Adaptado de *SE Kahn, J Clin Endocrinol Metab 86:4047,2001; RN Bergman, M Adler, Trends Endocrinol Metab 11:351,2000.)*

Anormalidades metabólicas

Resistencia a la insulina

La capacidad disminuida de la insulina para actuar con eficacia sobre tejidos diana periféricos (en

particular muscular y hepático) es un aspecto sobresaliente de la DM de tipo 2 y es resultado de una combinación de susceptibilidad genética y obesidad. La resistencia es relativa, porque los niveles supranormales de insulina circulante normalizarán la glucemia plasmática. Las curvas dosis-respuesta de la insulina muestran un desplazamiento hacia la derecha, que indica menor sensibilidad, y una respuesta máxima reducida, que refleja disminución global del empleo de glucosa (30 a 60% inferior al de los sujetos normales). La resistencia a la acción de la insulina altera la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a insulina y aumenta la producción hepática de glucosa; ambos efectos contribuyen a la hiperglucemia de la diabetes. El aumento de la producción hepática de glucosa es responsable predominantemente de los elevados niveles de FPG, mientras que el decremento de la utilización periférica de glucosa produce hiperglucemia posprandial. En el músculo esquelético existe un trastorno mayor del uso no oxidativo de la glucosa (formación de glucógeno) que del metabolismo oxidativo de la glucosa por la glucólisis. La utilización de la glucosa por los tejidos independientes de la insulina no está alterada en la DM de tipo 2.

Todavía no se ha desentrañado el mecanismo molecular preciso de la resistencia a la insulina en la diabetes de tipo 2. Los niveles de receptor de insulina y de actividad de cinasa de tirosina están disminuidos, pero lo más probable es que estas alteraciones sean secundarias a la hiperinsulinemia y no un defecto primario. Por tanto, se cree que en la resistencia a la insulina el factor predominante son los defectos posteriores al receptor (fig. 323-4). Los polimorfismos del IRS-1 pueden asociarse a intolerancia a la glucosa, lo cual suscita la posibilidad de que se combinen polimorfismos en diversas moléculas posreceptor para crear el estado de resistencia a la insulina. En la actualidad la patogénesis de la resistencia a la insulina se investiga centrándose en un defecto de la señalización de la cinasa de PI-3, que reduce la transposición de GLUT4 a la membrana plasmática, entre otras anormalidades. Cabe insistir en que no todas las vías de transducción de las señales de la insulina son resistentes a los efectos de esta hormona [p. ej., las que controlan la multiplicación y la diferenciación celulares y emplean la vía de la cinasa de proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*, MAP); fig. 323-4]. Como consecuencia, la hiperinsulinemia puede incrementar la acción de la insulina a través de estas vías, lo que aceleraría en potencia los trastornos relacionados con la diabetes, como la ateroesclerosis.

Otra teoría planteada recientemente propone que pueden contribuir a la patogénesis de la DM de tipo 2 las concentraciones elevadas de ácidos grasos libres, aspecto frecuente en la obesidad. Los ácidos grasos libres pueden obstaculizar el empleo de glucosa por el músculo esquelético, promover la producción de este azúcar por el hígado y trastornar la función de la célula beta.

Trastorno de la secreción de insulina

La secreción de insulina y la sensibilidad a ella están relacionadas entre sí (fig. 323-6). En la DM de tipo 2, la secreción de insulina aumenta inicialmente en respuesta a la insulinorresistencia, con el fin de mantener una tolerancia normal a la glucosa. Al principio el defecto de la secreción de insulina es leve y afecta de manera selectiva la secreción de insulina estimulada por glucosa. La

respuesta a otros secretagogos diferentes de la glucosa, como la arginina, está intacta. Finalmente, el defecto de la secreción de insulina avanza a un estado de secreción de insulina visiblemente inadecuada.

La razón (o razones) del declive de la capacidad secretoria de insulina en la DM de tipo 2 no están claras. A pesar de que se supone que un segundo defecto genético (superpuesto a la resistencia a insulina) lleva al fracaso de las células beta, hasta la fecha una intensa investigación genética ha excluido mutaciones en candidatos a genes de los islotes. El polipéptido amiloide de los islotes, o amilina, es cosecretado por la célula beta y probablemente forma el depósito de fibrillas amiloides que se encuentra en los islotes de diabéticos de tipo 2 de larga evolución. Se ignora si estos depósitos insulares de amiloide son un fenómeno primario o secundario. También el ambiente metabólico puede ejercer un efecto negativo sobre la función de los islotes. Por ejemplo, la hiperglucemia crónica altera de manera paradójica la función de los islotes ("toxicosis por glucosa") y lleva a un empeoramiento de la hiperglucemia. La mejora del control de la glucemia se acompaña con frecuencia de un mejor funcionamiento insular. Además, la elevación de los valores de ácidos grasos libres ("lipotoxicosis") también empeora el funcionamiento de los islotes.

Aumento de la producción hepática de glucosa

En la DM de tipo 2, la resistencia hepática a la insulina refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayunas y disminución del almacenamiento de glucosa en el hígado en el período posprandial. El aumento de la producción hepática de glucosa ocurre en una fase temprana de la evolución de la diabetes, aunque probablemente es posterior al inicio de las alteraciones de la secreción insulínica y a la resistencia a la insulina en el músculo esquelético.

Síndromes de resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina caracteriza a un espectro de trastornos, y entre ellos la hiperglucemia representa una de las características que se diagnostican con más facilidad. *Síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina* y *síndrome X* son términos empleados para describir una constelación de trastornos del metabolismo que incluye resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia [concentración baja de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) y elevación de los triglicéridos], obesidad central o visceral, diabetes de tipo 2 o IGT con IFG, y enfermedad cardiovascular acelerada. Este síndrome es muy frecuente. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estiman que lo experimentan 20% de los adultos de Estados Unidos. Las pruebas epidemiológicas se inclinan a favor de la hiperinsulinemia como marcador del riesgo de arteriopatía coronaria, aunque no ha podido demostrarse una función etiológica del exceso de insulina.

Diversas formas relativamente raras de resistencia grave a la insulina abarcan características de la DM de tipo 2 o IGT (cuadro 323-1). Son también manifestaciones físicas frecuentes *acantosis nigricans* y signos de hi- perandrogenismo (hirsutismo, acné y oligomenorrea en mujeres). Se han

descrito en adultos dos síndromes definidos de resistencia grave a la insulina: 1) el tipo A, que afecta a mujeres jóvenes y se caracteriza por intensa hiperinsulinemia, obesidad y datos de hiperandrogenismo, y 2) el tipo B, que afecta a mujeres de mediana edad y se caracteriza por hiperinsulinemia intensa, datos de hiperandrogenismo y trastornos autoinmunitarios. Los individuos con el síndrome de resistencia a la insulina de tipo A tienen un defecto no precisado en la vía de señalización de la insulina; los pacientes con el tipo B poseen autoanticuerpos contra el receptor de insulina. Éstos pueden bloquear la unión de la insulina o estimular al receptor, provocando hipoglucemia intermitente.

El *síndrome de ovario poliquístico* (*polycistic ovary syndrome*, PCOS) es un trastorno frecuente que afecta a mujeres premenopáusicas y que se caracteriza por anovulación crónica e hiperandrogenismo (cap. 326). En una fracción considerable de las mujeres con PCOS se observa resistencia a la insulina, y el trastorno aumenta notablemente el riesgo de DM de tipo 2, con independencia de los efectos de la obesidad. Tanto la metformina como las tiazolidinadionas pueden atenuar la hiperinsulinemia, mejorar el hiperandrogenismo, inducir la ovulación y mejorar los valores de lípidos plasmáticos, pero no está aprobado su empleo para esta indicación.

Prevención

La DM de tipo 2 va precedida por un período de IGT, y diversas modificaciones del modo de vida así como varios agentes farmacológicos impiden o retrasan el inicio de esta enfermedad. El Diabetes Prevention Program (DPP) demostró que los cambios intensivos en el modo de vida (dieta y ejercicio durante 30 min/día cinco veces a la semana) de los individuos con IGT previno o retrasó el desarrollo de la diabetes de tipo 2 en 58% de los casos en comparación con lo ocurrido en el grupo de placebo. Este efecto se observó en todos los casos señalados independientemente de edad, sexo o grupo étnico. En el mismo estudio, la metformina previno o retrasó la diabetes en 31% de los casos en comparación con lo observado en el grupo de placebo. Los sujetos del grupo de intervención en el modo de vida perdieron 5 a 7% del peso corporal durante los tres años que duró el estudio. Los estudios efectuados en poblaciones finesas y chinas indicaron una eficacia semejante de la dieta y el ejercicio para prevenir o retrasar la DM de tipo 2; acarbosa, metformina y tiazolidinadionas tienen este mismo efecto, pero son medicaciones aún no aprobadas para esta finalidad. Cuando se administraron a individuos no diabéticos por otros motivos (cardíacos, reducción del colesterol, etc.), dos agentes farmacológicos (ramiprilo y pravastatina) redujeron el número de nuevos casos de diabetes. Los individuos con fuertes antecedentes familiares, quienes se encuentran en alto riesgo de desarrollar DM y las personas con IFG o IGT, deben ser alentados con firmeza para que conserven un índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) normal y efectúen actividad física con regularidad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Formas monogénicas de diabetes mellitus definidas de manera genética

Se han identificado varias formas monogénicas de diabetes mellitus. Hasta ahora se han definido cinco variantes de diabetes de tipo juvenil de inicio en la madurez (MODY) causadas por mutaciones en los genes que codifican factores de transcripción de la célula insular o glucocinasa (fig. 323-3), y todas estas formas se transmiten como trastornos autosómicos dominantes (cuadro 323-1). La MODY 2 es resultado de mutaciones en el gen de la glucocinasa que dan por resultado hiperglucemia leve a moderada. La glucocinasa cataliza la formación de glucosa-6-fosfato a partir de glucosa, una reacción de importancia para que las células beta perciban este azúcar y para que el hígado lo utilice. Como resultado de las mutaciones de la glucocinasa, se requieren concentraciones más elevadas de glucosa para desencadenar la secreción de insulina, con lo que se altera el punto de ajuste a fin de que ocurra esta última función. Las mutaciones homocigotas en la glucocinasa producen diabetes neonatal grave. Los tipos 1, 3 y 5 de la MODY se deben a mutaciones de los factores de transcripción nuclear del hepatocito (*hepatocyte nuclear transcription factors*, HNF) HNF-4¤, HNF-1¤ y HNF-1β, respectivamente. Como sus nombres lo implican, estos factores de transcripción se expresan en el hígado pero también en otros tejidos, entre ellos el insular pancreático y el renal (como resultado, los pacientes pueden tener también anormalidades de la absorción renal y quistes del riñón). Aún no han podido aclararse los mecanismos por los que estas mutaciones dan por resultado DM, pero es probable que los factores mencionados afecten el desarrollo de los islotes o la transcripción de genes que tienen importancia para estimular la secreción de insulina. Las variantes MODY 1 y 3 se inician con hiperglucemia leve, pero el trastorno progresivo de la secreción de insulina requiere tratamiento con agentes orales o con esta hormona. La variante MODY 4 es un trastorno raro causado por mutaciones en el factor promotor de la insulina (*insulin promoter factor*, IPF) 1, que es un factor de transcripción regulador del desarrollo pancreático y de la transcripción del gen de la insulina. Las mutaciones desactivadoras homocigotas dan por resultado agenesia pancreática, en tanto que las heterocigotas originan DM. Los estudios de poblaciones con DM de tipo 2 sugieren que las mutaciones en el gen de la glucocinasa y de diversos factores de transcripción de la célula insular son muy raras en la enfermedad ordinaria de este tipo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Complicaciones agudas de la diabetes mellitus

La cetoacidosis diabética (*diabetic ketoacidosis*, DKA) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (*hyperglycemic hyperosmolar state*, HHS) son complicaciones agudas de la diabetes. La DKA se consideraba antes una piedra angular de la DM de tipo 1, pero ocurre también en personas que carecen de las manifestaciones inmunitarias de la DM de tipo 1A y que pueden tratarse de manera subsecuente con agentes orales para reducir la glucemia (estos individuos con DM de tipo 2 son a menudo de origen hispano o afroestadounidense). El HHS se observa de manera primordial en individuos con DM de tipo 2. Ambos trastornos se acompañan de deficiencia de insulina absoluta o relativa, deficiencia de volumen y anormalidades del equilibrio acidobásico. Tanto DKA como HHS existen a lo largo de un continuo de hiperglucemia con cetosis o sin ella. En el cuadro 323-4 se indican las semejanzas y las diferencias metabólicas entre la DKA y el HHS. Ambos trastornos se acompañan de complicaciones potencialmente graves si no se diagnostican y tratan con oportunidad.

Cuadro 323-4. Valores de laboratorio en la cetoacidosis diabética (DKA) y en los estados hiperosmolares hiperglucémicos (HHS) (valores representativos en el momento de la presentación)

	DKA	HHS
Glucosa,[a] μmol/L (mg/100 ml)	13.9-33.3 (250-600)	33.3-66.6 (600-1 200)
Sodio, meq/L	125-135	135-145
Potasio,[a] meq/L	Normal a ↑ [b]	Normal
Magnesio[a]	Normal[b]	Normal
Cloruro[a]	Normal	Normal
Fosfato[a]	↓	Normal
Creatinina, μmol/L (mg/100 ml)	Ligeramente ↑	Moderadamente ↑
Osmolalidad, mosm/ml	300-320	330-380

Cetonas plasmáticas[a]	++++	+/−
Bicarbonato sérico,[a] meq/L	<15 meq/L	Normal o ligeramente ↓
pH arterial	6.8-7.3	>7.3
P_{CO_2} arterial,[a] mmHg	20-30	Normal
Brecha aniónica[a] [Na − (Cl + HCO_3)], meq/L	↑	Normal o ligeramente ↑

[a] Se producen grandes variaciones durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

[b] Aunque los valores plasmáticos pueden ser normales o estar elevados en el momento de la presentación, las reservas corporales suelen estar disminuidas.

Cetoacidosis diabética

Manifestaciones clínicas

En el cuadro 323-5 se indican los síntomas y signos físicos de la DKA, que suelen desarrollarse en plazo de 24 h. La DKA puede ser el complejo sintomático inicial que culmina en el diagnóstico de DM de tipo 1, pero ocurre con más frecuencia en personas que experimentan diabetes establecida. A menudo son prominentes náuseas y vómitos, y su presencia en un individuo diabético justifica la valoración de laboratorio en busca de DKA. El dolor abdominal puede ser intenso y dar la impresión de pancreatitis aguda o estallamiento de víscera. La hiperglucemia produce glucosuria, deficiencia de volumen y taquicardia. Puede ocurrir hipotensión a causa de la deficiencia de volumen combinada con vasodilatación periférica. Dos signos clásicos de este trastorno son respiración de Kussmaul y aliento afrutado (por acidosis metabólica y aumento de los cuerpos cetónicos). Letargo y depresión del sistema nervioso central pueden evolucionar hasta el coma en caso de DKA grave, pero deben inducir de inmediato la valoración en busca de otros motivos del trastorno del estado mental (infección, hipoxia, etc.). Se observa edema cerebral, que es una complicación extremadamente grave de la DKA, con mayor frecuencia en niños. Durante la exploración física deben buscarse signos de infección, que puede desencadenar DKA, incluso aunque no haya fiebre. Otro factor precipitante es la isquemia hística (tisular) (cardíaca, cerebral).

Cuadro 323-5. Manifestaciones de la cetoacidosis diabética

Síntomas
Náuseas y vómitos
Sed y poliuria
Dolor abdominal
Disnea
Sucesos desencadenantes
Administración inadecuada deinsulina
Infección (neumonía, UTI, gastroenteritis, sepsis)
Infarto (cerebral, coronario, mesentérico, periférico)
Drogas (cocaína)
Embarazo
Datos exploratorios
Taquicardia
Sequedad de mucosas y disminución de la turgencia cutánea
Deshidratación e hipotensión
Taquipnea, respiración de Kussmaul y dificultad respiratoria
Sensibilidad con la palpación abdominal (puede remedar pancreatitis aguda o abdomen agudo quirúrgico)
Letargo, embotamiento y edema cerebral, y posiblemente coma

Nota: UTI, infección de vías urinarias (*urinary tract infection*).

Fisiopatología

La DKA es el resultado de déficit de insulina combinado con exceso de hormonas antagonistas (glucagon, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento). Para que se desarrolle una DKA es especialmente necesaria la combinación de déficit de insulina y exceso de glucagon. El descenso de la proporción entre insulina y glucagon incrementa gluconeogénesis, glucogenólisis y formación de cuerpos cetónicos en el hígado, además de aumentar el suministro al hígado de sustratos procedentes de la grasa y el músculo (ácidos grasos libres, aminoácidos).

La combinación de déficit de insulina e hiperglucemia disminuye las concentraciones de fructosa-2,6-fosfato en el hígado, lo que altera la actividad de la fosfofructocinasa y de la fructosa-1,6-bisfosfatasa. El exceso de glucagon disminuye la actividad de la cinasa de piruvato, mientras que el déficit de insulina aumenta la actividad de la carboxicinasa de fosfoenolpiruvato. Estas alteraciones hepáticas desplazan la manipulación del piruvato hacia la síntesis de glucosa y lo apartan de la glucólisis. Las concentraciones incrementadas de glucagon y catecol-aminas en caso de valores bajos de insulina promueven la glucogenólisis. La deficiencia de insulina reduce también las concentraciones del transportador de glucosa GLUT4, lo que trastorna la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido graso y reduce el metabolismo intracelular de este azúcar (fig. 323-

4).

La *cetosis* es el resultado de un incremento notable de los ácidos grasos libres procedentes de los adipocitos, con el resultado de un desplazamiento hacia la síntesis hepática de los cuerpos cetónicos. El descenso de los valores de insulina, combinado con elevaciones de catecolaminas y hormona del crecimiento, aumenta la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres. Normalmente, estos ácidos grasos libres son convertidos en triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoproteins*, VLDL) en el hígado, pero en la DKA la hiperglucagonemia altera el metabolismo hepático favoreciendo la formación de cuerpos cetónicos, a través de la activación de la enzima palmitoiltransferasa de carnitina I. Esta enzima es crucial para la regulación del transporte de ácidos grasos al interior de las mitocondrias, donde ocurre la oxidación beta y la conversión en cuerpos cetónicos. Al pH fisiológico, los cuerpos cetónicos existen en forma de cetoácidos, que son neutralizados por bicarbonato. Al agotarse los depósitos de bicarbonato sobreviene la acidosis metabólica. A ella contribuye también el aumento de la producción de ácido láctico. El incremento de los ácidos grasos libres aumenta la producción hepática de VLDL, y la depuración de VLDL está también disminuida por la menor actividad de la lipasa de lipoproteína sensible a insulina. La intensidad de la hipertrigliceridemia puede ser suficiente para provocar pancreatitis.

El desencadenante de la DKA es un valor insuficiente de insulina plasmática (cuadro 323-5). Más a menudo, la DKA es precipitada por un aumento de las necesidades de esta hormona, como sucede encaso de enfermedades intercurrentes. El problema se complica cuando el paciente o el personal sanitario no aumentan adecuadamente la dosis de insulina. En ocasiones, el desencadenante de la DKA es la omisión absoluta de insulina por el paciente o el personal sanitario (en un diabético de tipo 1 hospitalizado). Los pacientes que emplean dispositivos de infusión de insulina con insulina de acción corta tienen más potencial de DKA, porque incluso una breve interrupción del suministro de insulina (p. ej., a causa de una avería mecánica) provoca rápidamente un déficit de insulina.

Anormalidades de laboratorio y diagnóstico

Es fundamental diagnosticar a tiempo la DKA, lo que permite iniciar rápidamente el tratamiento. La DKA se caracteriza por hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica (con aumento de la brecha aniónica) además de algunas otras alteraciones metabólicas secundarias (cuadro 323-4). En ocasiones está elevada sólo en grado mínimo la glucosa sérica. Es frecuente que el bicarbonato sérico sea <10 mmol/L, y el pH arterial oscile entre 6.8 y 7.3, dependiendo de la gravedad de la acidosis. A pesar del déficit de potasio corporal total, es frecuente que en el momento de la presentación el potasio sérico esté en el límite alto de la normalidad o ligeramente elevado, como consecuencia de la acidosis. También están disminuidas las reservas totales de sodio, cloruro, fósforo y magnesio, pero su valor sérico no lo refleja con precisión. El decremento de volumen intravascular se refleja en un ascenso del nitrógeno de la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*, BUN) y de la creatinina sérica. Las determinaciones de creatinina sérica pueden estar falsamente elevadas debido a una interferencia provocada por el acetoacetato. También se encuentran a

menudo leucocitosis, hipertrigliceridemia e hiperlipoproteinemia. La hiperamilasemia puede sugerir un diagnóstico de pancreatitis, sobre todo si se acompaña de dolor abdominal. No obstante, en la DKA la amilasa suele ser de origen salival y no es diagnóstica de pancreatitis. Debe efectuarse determinación de la lipasa sérica si se sospecha pancreatitis.

El sodio sérico medido está disminuido como consecuencia de la hiperglucemia [el sodio sérico disminuye 1.6 meq (1.6 mmol/L) por cada 100 mg/100 ml (5.6 mmol/L) de ascenso de la glucosa sérica]. Un valor de sodio sérico normal en caso de DKA indica un déficit de agua más profundo. En unidades "convencionales", la osmolalidad sérica calculada [2 x (sodio sérico + potasio sérico) + glucosa plasmática (mg/100 ml)/18 + BUN/2.8] está ligera o moderadamente elevada, aunque en un grado menor que en caso de HHS (véase más adelante en este capítulo).

En la DKA, el cuerpo cetónico β-hidroxibutirato se sintetiza tres veces más rápido que el acetoacetato; sin embargo, es éste el que se detecta de manera preferencial con un reactivo de uso frecuente en la detección de cetosis (nitroprusiato). Existen concentraciones importantes de cetonas séricas (por lo común positivas a una dilución de 1:8 o más). A menudo se utiliza una pastilla o barra de nitroprusiato para detectar cetonas en orina; ciertos fármacos, como captoprilo o penicilamina, pueden provocar reacciones falsamente positivas. Los valores séricos o plasmáticos de β-hidroxibutirato reflejan con más precisión el verdadero valor corporal de cetonas.

El espectro de alteraciones metabólicas de la DKA comienza con acidosis ligera, en la cual una hiperglucemia moderada evoluciona hacia parámetros de mayor gravedad. No necesariamente existe correlación estrecha entre el grado de acidosis y la hiperglucemia, porque diversos factores influyen en el nivel de hiperglucemia (ingestión oral, glucosuria). La cetonemia es un dato sistemático en la DKA, y la diferencia de la hiperglucemia simple. El diagnóstico diferencial de la DKA incluye cetoacidosis por inanición, cetoacidosis alcohólica (bicarbonato >15 meq/L) y otras acidosis con aumento de la brecha aniónica (cap. 42).

Tratamiento

En el cuadro 323-6 se esboza el tratamiento de la DKA. Una vez instaurados la reposición de líquidos por vía intravenosa y el tratamiento con insulina, se debe buscar y tratar enérgicamente el agente o suceso que desencadenó el episodio de DKA. Si el paciente está vomitando o su nivel de conciencia está alterado, es necesario introducir una sonda nasogástrica para evitar la aspiración de contenido gástrico. Para el éxito del tratamiento de la DKA es crucial vigilar de cerca al paciente y reevaluarlo con frecuencia, con el fin de asegurarse de la mejoría del enfermo y de las alteraciones metabólicas. Una gráfica detallada debe registrar las variaciones cronológicas de las constantes vitales, los ingresos y egresos de líquidos y los parámetros analíticos en función de la insulina administrada.

Cuadro 323-6. Tratamiento de la cetoacidosis diabética

1. Confirmar el diagnóstico (glucosa plasmática elevada, cetonas séricas positivas, acidosis metabólica).
2. Ingreso en el hospital; puede ser necesario el internamiento en la unidad de cuidados intensivos para la vigilancia frecuente o si el pH es <7.00 o el paciente ha perdido el conocimiento.
3. Valorar: Electrólitos séricos (K^+, Na^+, Mg^{2+}, Cl^-, bicarbonato, fosfato)
Estado acidobásico (pH, HCO_3^-, PCO_2, β-hidroxibutirato)
Función renal (creatinina, excreción urinaria)
4. Reemplazar líquidos: 2-3 L de solución salina al 0.9% durante la primera a las tres primeras horas (5-10 ml/kg/h); de manera subsecuente, solución salina al 0.45% a la dosis de 150-300 ml/h; cambiar a solución glucosada al 5% con solución salina al 0.45% a la dosis de 100-200 ml/h cuando la glucosa plasmática llegue a 250 mg/100 ml (14 mmol/L).
5. Administrar insulina regular: IV directa (0.1 U/kg) o IM (0.4 U/kg) y acto seguido 0.1 U/kg/h en solución IV continua; aumentar 2 a 10 veces la dosis si no hay reacción en plazo de 2 a 4 h. Si la concentración sérica inicial de potasio es <3.3 mmol/L (3.3 meq/L), no administrar insulina sino hasta que la concentración de potasio se haya corregido a >3.3 mmol/L (3.3 meq/L).
6. Valorar al paciente: Investigar lo que precipitó la crisis (no obedeció la prescripción, infección, traumatismo, infarto, consumo de cocaína). Iniciar la investigación apropiada del suceso precipitante (cultivos, CXR, ECG).
7. Medir la glucosa capilar cada 1 a 2 h; medir los electrólitos (en particular K^+, bicarbonato, fosfato) y la brecha aniónica cada 4 h durante las primeras 24 h.
8. Vigilar presión arterial, pulso, respiraciones, estado mental e ingreso y excreción de líquidos cada 1 a 4 h.
9. Reemplazar K^+: 10 meq/h cuando el K^+ plasmático sea <5.5 meq/L y se normalicen el ECG, la excreción de orina y la creatinina urinaria; administrar 40 a 80 meq/h cuando el K^+ plasmático sea <3.5 meq/L o si se administra bicarbonato.
10. Proseguir con las medidas anteriores hasta que el paciente se encuentre estable, se llegue a la glucemia deseada de 150 a 250 mg/100 ml y se haya resuelto la acidosis. La posología de la insulina puede disminuirse hasta 0.05 a 0.1 U/kg/h.
11. Administrar insulina de acción intermedia o prolongada tan pronto como el paciente vuelva a comer. Permitir la superposición entre la venoclisis de solución de insulina y la inyección subcutánea de ésta.

Nota: ECG, electrocardiograma; CXT: radiografía de tórax (*chest x-ray*).

Fuente: Adaptado de M Sperling, en *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998; y AE Kitabchi et al: Diabetes Care 24:131, 2001.

Después del bolo inicial de solución salina normal, se realiza la reposición del déficit de sodio y de agua libre durante las 24 h siguientes (con frecuencia el déficit es de 3 a 5 L). Una vez lograda la estabilidad hemodinámica y una diuresis adecuada, se cambia el líquido intravenoso a solución salina al 0.45% a un ritmo de 200 o 300 ml/h, dependiendo del déficit de volumen calculado. Este cambio ayuda a reducir la tendencia a la hipercloremia de las fases posteriores de la DKA. Como

alternativa, el uso inicial de solución intravenosa de Ringer con lactato puede reducir la hipercloremia que se observa a menudo con la solución salina normal.

Deberá administrarse de inmediato un bolo intravenoso (0.15 U/kg) o intramuscular (0.4 U/kg) de insulina regular (cuadro 323-6), y el tratamiento subsecuente deberá proporcionar concentraciones continuas y suficientes de insulina circulante. Se prefiere la administración intravenosa (0.1 U/kg/h) porque garantiza una distribución rápida y permite el ajuste de la venoclisis conforme el paciente va reaccionado al tratamiento. Debe proseguirse con la insulina regular por vía intravenosa hasta que se resuelva la acidosis y el paciente se encuentre estabilizado desde el punto de vista metabólico. Al irse resolviendo la acidosis y la resistencia a la insulina relacionadas con la DKA, podrá reducirse la velocidad de la administración intravenosa de insulina (a un ritmo de 0.05 a 0.1 U/kg/h). En cuanto el paciente vuelve a tomar alimentos por vía oral, se debe administrar insulina de acción intermedia o prolongada junto con la insulina regular, porque esto facilita la transición a un régimen de insulina ambulatoria y acorta la estancia hospitalaria. Es fundamental continuar la infusión de insulina hasta haber logrado valores adecuados de insulina por vía subcutánea. Incluso breves períodos de administración inadecuada de insulina en esta fase de transición pueden ocasionar la recidiva de la cetoacidosis diabética.

La hiperglucemia suele mejorar a un ritmo de 4.2 a 5.6 mmol/L (75 a 100 mg/100 ml/h) como resultado de la eliminación de glucosa mediada por insulina, el decremento de la liberación hepática de glucosa y la rehidratación. Esta última disminuye las catecolaminas, aumenta la pérdida de glucosa por la orina y expande el volumen intravascular. El declive de la glucosa plasmática en la primera o las primeras 2 h puede ser más rápido, y fundamentalmente está relacionado con la expansión de volumen. Cuando la glucosa plasmática alcanza 13.9 mmol/L (250 mg/100 ml) se debe añadir glucosa al goteo de solución salina al 0.45% para mantener la glucosa plasmática en el orden de 11.1 a 13.9 mmol/L (200 a 250 mg/100 ml), y se debe mantener la infusión de insulina. La cetoacidosis empieza a resolverse porque la insulina reduce la lipólisis, aumenta la utilización periférica de las cetonas por el cuerpo, suprime la formación hepática de cuerpos cetónicos y promueve la regeneración de bicarbonato. Sin embargo, la acidosis y la cetosis se resuelven más lentamente que la hiperglucemia. A medida que mejora la cetoacidosis, el β-hidroxibutirato se convierte en acetoacetato. Puede parecer que aumentan las concentraciones de cuerpos cetónicos con los métodos de laboratorio basados en la reacción del nitroprusiato, que sólo detectan los valores de acetoacetato y acetona. La mejoría de la acidosis y de la brecha aniónica como resultado de la regeneración de bicarbonato y del descenso de los cuerpos cetónicos se refleja en el valor de bicarbonato sérico y del pH arterial. Dependiendo del ascenso del cloruro sérico se normalizará la brecha aniónica (pero no el bicarbonato). A menudo sobreviene acidosis hiperclorémica [bicarbonato sérico de 15 a 18 mmol/L (15 a 18 meq/L)] después del tratamiento con buenos resultados, y se resuelve de manera gradual conforme los riñones regeneran el bicarbonato y excretan cloruro.

Las reservas de potasio se agotan en caso de DKA [el déficit estimado es de 3 a 5 mmol/kg (3 a 5

meq/kg)]. Durante el tratamiento con insulina y líquidos, diversos factores contribuyen al desarrollo de hipopotasiemia. Entre ellos están el transporte de potasio al interior de las células mediado por insulina, la resolución de la acidosis, que también promueve la entrada de potasio al interior de las células, y la pérdida de sales potásicas de ácidos orgánicos por la orina. debido a ello, la reposición de potasio debe comenzar en cuanto se demuestre una diuresis adecuada y un potasio sérico normal. Si el valor de potasio sérico está elevado, la reposición de potasio debe aplazarse hasta que se normalice. Es razonable incluir 20 a 40 meq de potasio en cada litro de líquido intravenoso, pero pueden ser necesarios más suplementos. Para reducir la cantidad de cloruro administrado se puede emplear fosfato o acetato potásicos en lugar de cloruro potásico. El objetivo es mantener el potasio sérico por encima de 3.5 mmol/L (3.5 meq/L). Si la concentración sérica inicial de potasio es menor de 3.3 mmol/L (3.3 meq/L), no debe administrarse insulina sino hasta que el potasio se haya complementado a >3.3 mmol/L (3.3 meq/L).

A pesar del déficit de bicarbonato, no suele ser necesario restituir este ion. De hecho, se ha planteado que la administración de bicarbonato y la corrección de la acidosis con rapidez pueden trastornar el funcionamiento cardíaco, reducir la oxigenación hística y propiciar hipopotasiemia. Los resultados de la mayor parte de los estudios no se inclinan a favor de la restitución sistemática de bicarbonato, y en un estudio con niños se encontró que la administración de bicarbonato se acompañaba de aumento del riesgo de edema cerebral. Sin embargo, en presencia de acidosis grave (pH arterial menor de 7.0 después de la hidratación inicial), la ADA recomienda administrar bicarbonato [50 mmol/L (meq/L) de bicarbonato de sodio en 200 ml de solución salina al 0.45% durante 1 h si el pH es de 6.9 a 7.0, o bien 100 mmol/L (meq/L) en 400 ml de solución salina al 0.45% durante 2 h si el pH es menor de 6.9]. Puede ocurrir hipofosfatiemia por el aumento de la utilización de glucosa, pero no se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados que la administración de fosfato sea beneficiosa en la DKA. Si el fosfato sérico es menor de 0.32 mmol/L (1.0 mg/100 ml) se debe considerar la administración de suplementos de fosfato y vigilar el calcio sérico. En el transcurso de la cetoacidosis es posible que se presente hipomagnesemia, que también puede requerir suplementos.

Con tratamiento adecuado, la mortalidad de la DKA es baja (<5%) y está más relacionada con el suceso subyacente o desencadenante, como infección o infarto de miocardio. La principal complicación no metabólica de la DKA es el edema cerebral, que ocurre más a menudo en niños a medida que se resuelve la DKA. No están bien establecidos la etiología y el tratamiento óptimo del edema cerebral, pero se debe evitar la reposición excesiva de agua libre. En ocasiones la DKA se complica con trombosis venosa y síndrome apneico del adulto.

Tras el éxito del tratamiento de la DKA, el médico y el paciente deben revisar la secuencia de sucesos que condujeron a ella para evitar recidivas futuras. La educación del paciente sobre los síntomas de la DKA, sus factores desencadenantes y el tratamiento de la diabetes durante las enfermedades intercurrentes tiene importancia capital. Durante las enfermedades, o cuando existen dificultades de ingestión oral, los pacientes deben: 1) medir a menudo la glucemia capilar; 2) medir

las cetonas en orina cuando la glucosa sérica es mayor de 16.5 mmol/L (300 mg/100 ml); 3) beber líquidos para mantener la hidratación; 4) continuar aumentando la insulina, y 5) pedir ayuda médica si ocurren deshidratación, vómitos persistentes o hiperglucemia incontrolada. Aplicando estas estrategias es posible detectar y tratar adecuadamente una DKA temprana en el paciente ambulatorio.

Estado hiperosmolar hiperglucémico

Manifestaciones clínicas

El paciente prototípico en estado hiperosmolar hiperglucémico (HHS) es un anciano con DM de tipo 2 que tiene antecedentes de varias semanas de duración con poliuria, pérdida de peso y decremento de la ingestión oral que culminan en confusión mental, letargo o coma. Los datos de la exploración física reflejan deshidratación profunda e hiperosmolalidad y revelan hipotensión, taquicardia y trastorno del estado mental. Es notable la ausencia de síntomas como náuseas, vómitos y dolor abdominal, así como de la respiración de Kussmaul característica de la DKA. Con frecuencia el HHS es precipitado por una enfermedad concurrente grave, como infarto del miocardio o accidente vascular cerebral. Otros factores precipitantes frecuentes son sepsis, neumonía y otras infecciones, y es indispensable investigar su presencia. Asimismo, pueden contribuir también al desarrollo de este trastorno padecimientos debilitantes (accidente vascular cerebral previo o demencia) y situaciones sociales que obstaculizan la ingestión de agua.

Fisiopatología

El déficit relativo de insulina y el aporte insuficiente de líquidos son las causas que subyacen al HHS. El déficit de insulina aumenta la producción hepática de glucosa por el músculo esquelético (véase lo tratado anteriormente en la DKA). La hiperglucemia induce una diuresis osmótica que provoca disminución del volumen intravascular, que se exacerba todavía más por el aporte insuficiente de líquidos. No se comprende por completo la ausencia de cetosis en el HHS. Probablemente, el déficit insulínico es sólo relativo y menos grave que en el caso de la DKA. En algunos estudios se han encontrado concentraciones más bajas de hormonas contrarreguladoras y de ácidos grasos libres en el HHS que en la DKA. También es posible que el hígado sea menos capaz de sintetizar cuerpos cetónicos, o que el cociente insulina/glucagon no favorezca la cetogénesis.

Alteraciones de laboratorio y diagnóstico

En el cuadro 323-4 se resumen las características analíticas del HHS. Las más destacadas son la acusada hiperglucemia [la glucosa plasmática puede ser superior a 55.5 mmol/L (1 000 mg/100 ml)], la hiperosmolalidad (>350 mosm/L) y la hiperazoemia prerrenal. El sodio sérico medido puede ser normal o ligeramente bajo a pesar de la notable hiperglucemia. El sodio sérico corregido suele estar aumentado [se añade 1.6 meq al sodio medido por cada 5.6 mmol/L (100 mg/100 ml) de incremento en la glucosa sérica]. A diferencia de lo que sucede en la DKA, no suele haber acidosis ni cetonemia, o éstas son leves. Puede haber una discreta acidosis con brecha aniónica secundaria

al aumento del ácido láctico. Si existe cetonuria moderada se debe a la inanición.

Tratamiento

La disminución de volumen y la hiperglucemia son características destacadas tanto en el HHS como en la DKA. En consecuencia, en el tratamiento de ambos procesos existen varios elementos compartidos (cuadro 323-6). En los dos es crucial la vigilancia cuidadosa del estado de hidratación, de los valores de laboratorio y de la velocidad de infusión de insulina. Es necesario buscar y tratar enérgicamente problemas de base o desencadenantes. En caso de HHS, las pérdidas de líquidos y la deshidratación son más intensas que en caso de DKA, a causa de la duración más prolongada de la enfermedad. El paciente con HHS suele ser más anciano y es más probable que presente un estado mental alterado, y por tanto es más propenso a sufrir un suceso potencialmente fatal con los procesos comórbidos asociados. Incluso con tratamiento adecuado, la mortalidad del HHS es sustancialmente más elevada que la de la DKA (hasta 15% en algunas series clínicas).

Al principio, la reposición de volumen debe estabilizar el estado hemodinámico del paciente (1 a 3 L de solución salina normal al 0.9% en el transcurso de las primeras 2 o 3 h). Como el déficit de líquidos del HHS se ha acumulado a lo largo de un período de días o semanas, la rapidez de la corrección del estado hiperosmolar debe equilibrar la necesidad de reponer agua libre y el riesgo de que una corrección excesivamente rápida empeore el estado neurológico. Si el sodio sérico es mayor de 150 mmol/L (150 meq/L), se debe emplear solución salina al 0.45%. Una vez lograda la estabilidad hemodinámica, la administración de líquidos intravenosos se orienta a compensar el déficit de agua libre empleando líquidos hipotónicos (inicialmente solución salina al 0.45% y después dextrosa al 5% en agua [*5% dextrose in water*, D_5W]). El déficit de agua libre calculado (que en promedio es de 9 a 10 L) debe corregirse durante uno o dos días (velocidades de infusión de soluciones hipotónicas de 200 a 300 ml/h). Suele ser necesario reponer potasio, guiándose por determinaciones séricas repetidas. En los pacientes que toman diuréticos el déficit de potasio puede ser bastante grande e ir acompañado de déficit de magnesio. En el transcurso del tratamiento es posible la hipomagnesemia, que es susceptible de mejorar empleando KPO_4 e instaurando medidas de nutrición.

Como en la DKA, la rehidratación y la expansión de volumen disminuyen inicialmente la glucosa plasmática, pero también se necesita insulina. Un régimen razonable para el HHS empieza con un bolo intravenoso de 5 a 10 U de insulina seguido de una infusión de ésta a velocidad constante de 3 a 7 U/h. Lo mismo que en la DKA, se debe añadir glucosa al líquido intravenoso cuando la glucemia plasmática desciende a 13.9 mmol/L (250 mg/100 ml), y la velocidad de infusión de la insulina ha de reducirse entre 1 y 2 U/h. La infusión de insulina debe continuar hasta que el paciente reinicia la dieta y se le puede pasar a un régimen de insulina subcutánea. El paciente debe ser dado de alta con tratamiento insulínico, aunque en algunos casos se puede intentar más tarde un ensayo con antidiabéticos orales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Complicaciones crónicas de la DM

Las complicaciones crónicas de la DM pueden afectar muchos sistemas orgánicos y son responsables de gran parte de la morbilidad y mortalidad que acompañan a este trastorno. Las complicaciones crónicas pueden dividirse en vasculares y no vasculares (cuadro 323-7). A su vez, las complicaciones vasculares se subdividen en microangiopatía (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macroangiopatía (cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular). Las complicaciones no vasculares comprenden problemas como gastroparesia, disfunción sexual y afecciones de la piel. El riesgo de complicaciones crónicas aumenta con la duración de la hiperglucemia; suelen hacerse evidentes en el transcurso del segundo decenio de la hiperglucemia. Como la DM de tipo 2 puede tener un período prolongado de hiperglucemia asintomática, muchos individuos con DM de tipo 2 presentan complicaciones en el momento del diagnóstico.

Cuadro 323-7. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

Microvasculares
Enfermedades oculares
Retinopatía (no proliferativa y proliferativa)
Edema de la mácula
Neuropatías
Sensitivas y motoras (moneuropatías y polineuropatías)
Vegetativas
Nefropatías
Macrovasculares
Arteriopatía coronaria
Enfermedad vascular periférica
Enfermedad vascular cerebral
Otras
Del tubo digestivo (gastroparesia, diarrea)
Genitourinarias (uropatías y disfunción sexual)
Dermatológicas
Infecciosas
Cataratas
Glaucoma

Las complicaciones microangiopáticas de la DM de tipos 1 y 2 son el resultado de la hiperglucemia crónica. Los ensayos clínicos aleatorizados con inclusión de un elevado número de pacientes de ambos tipos de diabetes

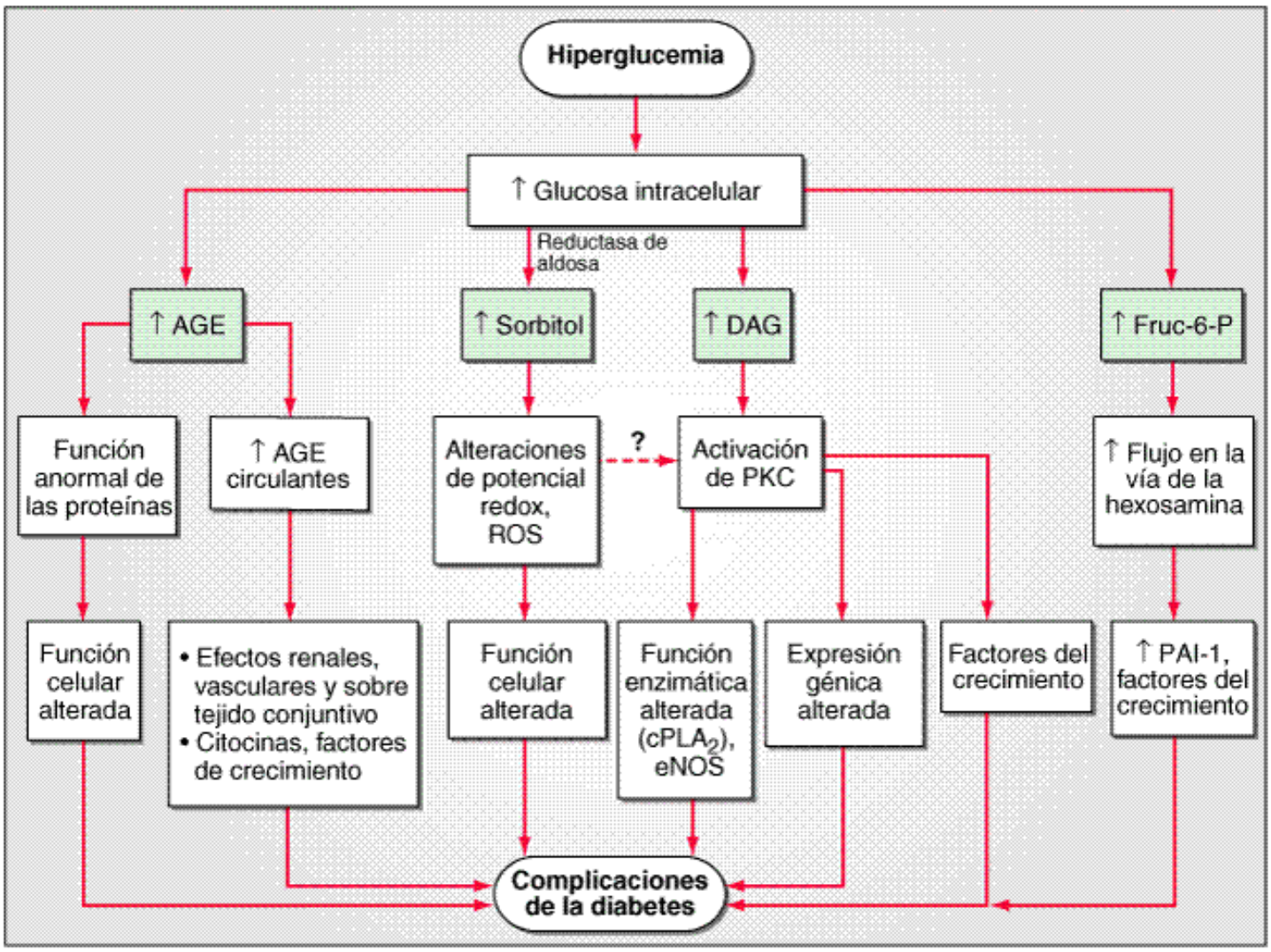
han demostrado de manera concluyente que la reducción de la hiperglucemia crónica evita o reduce retinopatía, neuropatía y nefropatía. Otros factores, definidos de forma incompleta, también regulan el desarrollo de complicaciones. Por ejemplo, a pesar de padecer una diabetes prolongada, algunos sujetos jamás sufren de nefropatía o retinopatía. En muchos de estos pacientes el control de la glucemia no se diferencia del de quienes sí desarrollan complicaciones microangiopáticas. Por estas observaciones se sospecha que existe una vulnerabilidad genética al desarrollo de determinadas complicaciones.

Son menos concluyentes las pruebas de que la hiperglucemia crónica sea un factor causal en el desarrollo de complicaciones macrovasculares. Sin embargo, los casos de arteriopatía coronaria y la mortalidad son dos a cuatro veces mayores en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Estos acontecimientos están correlacionados con las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas y posprandiales al igual que con la hemoglobina A1C. Otros factores (dislipidemia e hipertensión) desempeñan también funciones importantes en las complicaciones macrovasculares.

Mecanismos de las complicaciones

Aunque la hiperglucemia crónica es un factor etiológico importante en las complicaciones de la DM, se ignora el mecanismo o los mecanismos a través de los cuales provoca tanta diversidad de daños celulares y orgánicos. Para explicar el modo en que la hiperglucemia podría provocar las complicaciones crónicas de la diabetes se han propuesto cuatro teorías principales que no se excluyen mutuamente (fig. 323-7).

FIGURA 323-7.



Posibles mecanismos moleculares de las complicaciones relacionadas con la diabetes. AGE, productos terminales avanzados de la glucogilación (*advanced glycation end products*); PKC, cinasa C de proteína (*protein kinase C*); DAG, diacilglicerol; $cPLA_2$, fosfolipasa A_2 (*phospholipase* A_2); eNOS, sintasa de óxido nítrico endotelial (*endothelial nitric oxide synthase*); ROS, especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species*); Fruc-6-P, fosfato-6-fructosa (*fructose-6-phosphate*); PAI-1, inhibidor del activador de plasminógeno 1 (*plasminogen activator inhibitor-1*).

Una teoría propone que el aumento de la concentración intracelular de glucosa da por resultado productos terminales avanzados de la glucosilación (*advanced glycosylation end products*, AGE) por la vía de la glucosilación no enzimática de proteínas intracelulares y extracelulares. La glucosilación no enzimática es consecuencia de la interacción de la glucosa con grupos amino de las proteínas. Se ha demostrado que los AGE forman enlaces cruzados entre proteínas (p. ej., colágeno, proteínas de la matriz extracelular), aceleran la ateroesclerosis, promueven la disfunción glomerular, reducen la síntesis de óxido nítrico, inducen disfunción endotelial y alteran la composición y estructura de la matriz extracelular. El valor sérico de AGE guarda relación con la glucemia, y estos productos se acumulan a medida que decrece la filtración glomerular.

Una segunda hipótesis propuesta para explicar cómo la hiperglucemia crónica provoca las complicaciones de la DM se basa en la observación de que la hiperglucemia aumenta el metabolismo de la glucosa a través de la vía del sorbitol. La glucosa intracelular se metaboliza predominantemente por fosforilación y posterior glucólisis, pero cuando está aumentada la glucosa intracelular, parte de ella se convierte en sorbitol por la acción de la enzima reductasa de aldosa. El aumento de las concentraciones de sorbitol altera el potencial oxirreductor, incrementa la osmolalidad celular, genera especies reactivas de oxígeno y es probable que provoque otros tipos de disfunción celular. Sin embargo, al poner a prueba esta hipótesis en seres humanos empleando inhibidores de la reductasa de aldosa no se han demostrado efectos beneficiosos en los criterios finales de valoración clínica como retinopatía, neuropatía o nefropatía.

Una tercera hipótesis propone que la hiperglucemia incrementa la formación de diacilglicerol, lo que da por resultado activación de la proteincinasa C (*protein kinase C*, PKC). Entre otras cosas, la PKC modifica la transcripción de los genes de fibronectina, la colágena de tipo IV, las proteínas contráctiles y las proteínas de matriz celular de las células endoteliales y las neuronas.

Una cuarta teoría plantea la posibilidad de que la hiperglucemia aumente el flujo por la vía de la hexosamina con generación de glucosa-6-fosfato, sustrato para la glucosilación ligada a O y la producción de proteoglucano. La vía de la hexosamina puede trastornar la función al glucosilar proteínas como sintasa endotelial del óxido nítrico o al producir cambios en la expresión génica del factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor*, TGF-β) o del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (*plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1).

Los factores de crecimiento parecen desempeñar una función importante en las complicaciones relacionadas con la DM, y su producción se encuentra incrementada por la mayor parte de estas vías propuestas. El factor del crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) está incrementado localmente en la retinopatía diabética proliferativa, y disminuye después de la fotocoagulación con rayo láser. El TGF-β lo está en la nefropatía diabética y estimula la producción de colágena y fibronectina por las células mesangiales en la membrana basal. Se ha sugerido que también desempeñan una función en las complicaciones relacionadas con la DM otros factores del crecimiento, como factor del crecimiento derivado de las plaquetas, factor del crecimiento epidérmico, factor I del crecimiento del tipo de la insulina, hormona del crecimiento, factor básico del crecimiento de fibroblastos e incluso la insulina. Un posible mecanismo unificador consiste en que la hiperglucemia propicia la producción de especies reactivas de oxígeno o superóxido en las mitocondrias;

estos compuestos pueden activar todas las vías descritas con anterioridad. Aunque la hiperglucemia actúa como factor desencadenante inicial de las complicaciones de la diabetes, aún no se sabe si entran en operación los mismos procesos fisiopatológicos en todas las complicaciones, o si predominan vías determinadas en ciertos órganos.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16120858]

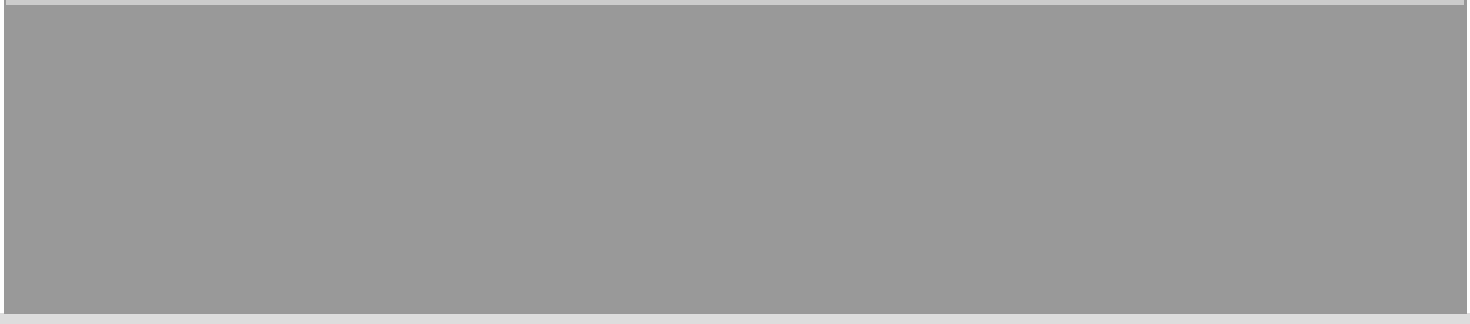
Control de la glucemia y complicaciones

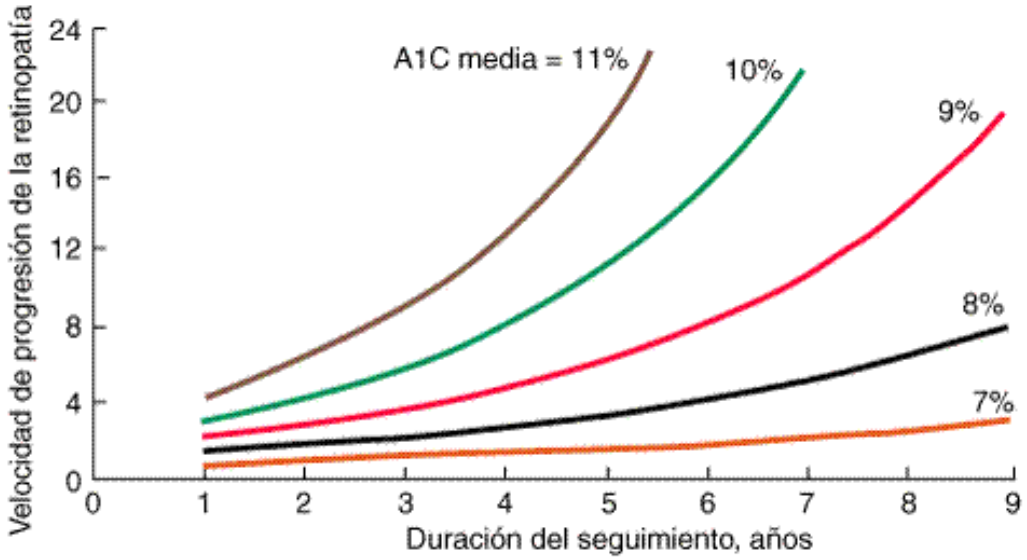
El estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) proporcionó la prueba definitiva de que la reducción de la hiperglucemia crónica puede evitar muchas de las complicaciones tempranas de la DM de tipo 1. Este gran ensayo multicéntrico distribuyó aleatoriamente más de 1 400 individuos con DM de tipo 1 entre un tratamiento de la diabetes intensivo y otro ordinario, y después evaluó el desarrollo de retinopatía, nefropatía y neuropatía. Los individuos del grupo de tratamiento intensivo recibieron múltiples dosis de insulina cada día junto con un intenso apoyo educativo, psicológico y médico. Los individuos en la rama de tratamiento ordinario recibían dos inyecciones diarias de insulina y una evaluación nutricional, educacional y clínica trimestral. El objetivo del primer grupo era una glucemia normal; el del segundo, la prevención de los síntomas de la diabetes. Los individuos del grupo de tratamiento intensivo lograron una reducción sustancial de hemoglobina A1C (A1C; 7.3%) respecto a los del grupo de tratamiento ordinario (A1C; 9.1%).

Los resultados del DCCT demostraron que la mejora del control glucémico redujo la retinopatía no proliferativa y proliferativa (47% de reducción), la oligoalbuminuria (39% de reducción), la nefropatía clínica (54% de reducción) y la neuropatía (60% de reducción). El mejor control glucémico también frenó el avance de las complicaciones diabéticas en la fase inicial. Hubo una tendencia no significativa al decremento de los acontecimientos de macroangiopatía. Los resultados del DCCT predijeron que el grupo de tratamiento intensivo ganaría 7.7 años adicionales de vista, 5.8 años adicionales libres de nefropatía en etapa terminal (ESRD) y 5.6 años libres de amputaciones de las extremidades inferiores. Si se combinaban todas las complicaciones de la DM, los individuos del grupo de tratamiento intensivo tendrían 15.3 años más de vida sin complicaciones importantes microangiopáticas o neurológicas de la DM, comparados con los sometidos al tratamiento tradicional. Esto se traduce en una esperanza de vida adicional de 5.1 años en los sujetos tratados intensivamente. El beneficio de la mejora del control glucémico en el transcurso del DCCT se mantuvo incluso después de la finalización del estudio, cuando empeoró el control glucémico.

Los beneficios de la mejora del control glucémico se dan a lo largo de todo el espectro de valores de A1C (fig. 323-8), lo que sugiere que en cualquier nivel de A1C resulta beneficioso mejorar dicho control. Por tanto, no existe un nivel umbral por debajo del cual se pueda reducir la A1C y se impidan las complicaciones de la DM. El corolario clínico de esta observación es que el objetivo del tratamiento es lograr un nivel de A1C tan próximo a la normalidad como sea posible, sin someter al paciente a un riesgo excesivo de hipoglucemia.

FIGURA 323-8.





Relación entre el control glucémico y la duración de la diabetes con la retinopatía diabética. El avance de la retinopatía en los participantes en el Diabetes Control and Complications Trial se representa gráficamente en función del tiempo de seguimiento, con curvas diferentes para los distintos valores de A1C. (Adaptado de *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Diabetes 44:968, 1995.*)

El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) analizó la evolución de más de 5 000 diabéticos de tipo 2 durante más de 10 años. Este estudio empleó muchas pautas de tratamiento y vigiló el efecto del control intensivo de la glucemia y del tratamiento de los factores de riesgo sobre el desarrollo de las complicaciones diabéticas. Se distribuyó de manera aleatoria a pacientes recién diagnosticados de DM de tipo 2 en: 1) tratamiento intensivo con diversas combinaciones de insulina, una sulfonilurea o metformina; 2) tratamiento ordinario con modificación de la dieta y farmacoterapia a fin de evitar los síntomas. Además, se distribuyó aleatoriamente a los pacientes para que recibieran diferentes regímenes de tratamiento antihipertensivo. Los sujetos de la rama de tratamiento intensivo lograron una A1C de 7.0% comparados con el 7.9% de los sometidos a tratamiento ordinario. El UKPDS demostró que cada punto porcentual de reducción de la A1C disminuye 35% las complicaciones microangiopáticas. Lo mismo que en el DCCT, existía una relación continua entre el control glucémico y el desarrollo de complicaciones. El control mejorado de la glucemia no redujo de manera concluyente (ni empeoró) la mortalidad cardiovascular, pero se acompañó de mejoría de los valores lipoproteínicos de riesgo, como reducción de los triglicéridos y aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Uno de los principales descubrimientos del UKPDS fue que un control estricto de la presión arterial reducía en grado significativo tanto las complicaciones macroangiopáticas como las microangiopáticas. De hecho, los efectos beneficiosos del control de la presión arterial fueron superiores a los del control de la glucemia. La reducción de la presión arterial a objetivos moderados (144/82 mmHg) abatió el riesgo de muerte relacionada con DM, apoplejía, criterios de valoración microangiopáticos, retinopatía e insuficiencia cardíaca (reducciones de riesgo de entre 32 y 56%). A pesar de las preocupaciones de que el tratamiento con insulina se acompañe de aumento de peso y empeore la resistencia subyacente a esta hormona y la hiperinsulinemia, la mayor parte de los datos disponibles se inclinan a favor del control estricto de la glucemia en los individuos que experimentan DM de tipo 2.

En un pequeño estudio de pacientes japoneses delgados con diabetes de tipo 2 distribuidos aleatoriamente entre control intensivo de la glucemia y tratamiento ordinario se encontraron reducciones similares de los riesgos de retinopatía y nefropatía (estudio de Kumamoto). Estos resultados demuestran la eficacia de la

mejora en el control de la glucemia en individuos de diferente origen étnico, que probablemente tienen distinta etiología de la DM (es decir, diferentes fenotípicamente de los del DCCT y el UKPDS).

Los resultados de DCCT, UKPDS y estudio de Kumamoto apoyan la idea de que la hiperglucemia crónica participa en la patogenia de las complicaciones microangiopáticas diabéticas. Estos estudios de referencia demuestran el valor del control metabólico y resaltan la importancia de: 1) el control glucémico intensivo en todas las formas de la DM, y 2) el diagnóstico precoz y el control estricto de la presión arterial en la DM de tipo 2.

Complicaciones oculares de la diabetes mellitus

La DM es la primera causa de ceguera entre los 20 y 74 años en Estados Unidos. La importancia de este problema viene refrendada por el hecho de que los diabéticos tienen 25 veces más probabilidad de convertirse en sujetos legalmente ciegos que quienes no padecen DM. La ceguera es en esencia el resultado de la retinopatía diabética progresiva y del edema macular de importancia clínica. La retinopatía se clasifica en dos fases, proliferativa y no proliferativa. La *retinopatía diabética no proliferativa* suele ocurrir hacia el final del primer decenio de enfermedad o al principio del segundo y se caracteriza por microaneurismas vasculares retinianos, manchas hemorrágicas y exudados algodonosos (fig. 323-9). La retinopatía no proliferativa ligera avanza a una enfermedad más amplia, que incluye alteraciones del calibre de las venas, alteraciones microvasculares intrarretinianas, y microaneurismas y hemorragias más numerosos. Los mecanismos fisiopatológicos que se invocan en la retinopatía no proliferativa comprenden pérdida de pericitos retinianos, aumento de la permeabilidad vascular retiniana, y alteraciones del flujo sanguíneo retiniano, todos los cuales pueden provocar isquemia retiniana.

FIGURA 323-9.



La retinopatía diabética tiene como consecuencia hemorragias diseminadas y exudados amarillos. Este paciente tiene vasos neoformados que proliferan desde el disco óptico y que requieren fotocoagulación panretiniana con láser urgente.

La neovascularización en respuesta a la hipoxia retiniana constituye el sello de la *retinopatía proliferativa diabética.* Estos vasos neoformados pueden aparecer en el nervio óptico, la mácula, o ambos, y se rompen con facilidad, provocando hemorragia vítrea, fibrosis y, en último término, desprendimiento de retina. No todos los

individuos con retinopatía no proliferativa avanzan a la forma proliferativa, pero cuanto más grave es aquélla mayor es la probabilidad de que esto último ocurra en el plazo de cinco años. Esto crea una oportunidad clara de detección precoz y de tratamiento de la retinopatía diabética. Puede ocurrir *edema macular clínicamente importante* cuando sólo existe retinopatía no proliferativa. La angiografía con fluoresceína resulta a menudo útil para detectar el edema macular, que se asocia a una probabilidad de 25% de pérdida visual moderada en el transcurso de los tres años siguientes.

Los mejores factores de predicción del desarrollo de retinopatía son la duración de la DM y el control de la glucemia; también la hipertensión es un factor de riesgo. Se encuentra retinopatía no proliferativa prácticamente en todos los individuos que han sufrido DM durante más de 20 años (incidencia de 25% en cinco años y de 80% en 15 años de evolución de la DM de tipo 1). Aunque existe vulnerabilidad genética a la retinopatía, su influencia sobre el desarrollo de ésta es menor que la duración de la DM o el grado de control glucémico.

Tratamiento

El tratamiento más eficaz de la retinopatía diabética es la prevención. El control glucémico intensivo retrasará en gran medida o frenará el avance de la retinopatía tanto en sujetos con DM de tipo1 como de tipo 2. Paradójicamente, durante los primeros seis a 12 meses de mejora del control glucémico, la retinopatía diabética establecida puede empeorar de manera transitoria. Por fortuna, esta progresión es temporal, y a largo plazo el buen control de la glucemia se asocia a menos retinopatía. Los individuos con retinopatía conocida deben ser considerados para fotocoagulación profiláctica cuando inician el tratamiento intensivo. Una vez que existe retinopatía avanzada, la mejora del control glucémico tiene menos beneficios, aunque una atención oftalmológica adecuada puede evitar la mayor parte de las cegueras.

Son esenciales las exploraciones oculares concienzudas efectuadas con regularidad en todos los casos de DM. La mayoría de los casos de oftalmopatía diabética se pueden tratar con buenos resultados si se identifican oportunamente. Son *inadecuadas* las exploraciones oftalmológicas sin dilatación pupilar efectuadas por el prestador primario de la asistencia de la salud o especialista en diabetes para identificar estos casos, que requieren la intervención de un oftalmólogo para la asistencia óptima de estos problemas. La fotocoagulación con láser tiene mucho éxito en preservar la visión. La retinopatía proliferativa suele tratarse mediante fotocoagulación panretiniana con láser, mientras que el edema macular se trata con fotocoagulación focal con láser. Aunque no se ha demostrado de manera concluyente que el ejercicio empeore la retinopatía diabética proliferativa, la mayoría de los oftalmólogos aconsejan que los individuos con oftalmopatía diabética avanzada limiten las actividades físicas que conllevan maniobras de Valsalva repetidas. El tratamiento con ácido acetilsalicílico (650 mg/día) no parece influir en la evolución natural de la retinopatía diabética, pero están en marcha estudios con otros antiplaquetarios.

Complicaciones renales de la diabetes mellitus

La nefropatía diabética es la primera causa de nefropatía en etapa terminal (ESRD) en Estados Unidos, y una de las primeras causas de morbimortalidad relacionada con la DM. La proteinuria en sujetos con DM se acompaña de notable decremento de la supervivencia y de un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Los individuos con nefropatía diabética casi siempre tienen también retinopatía.

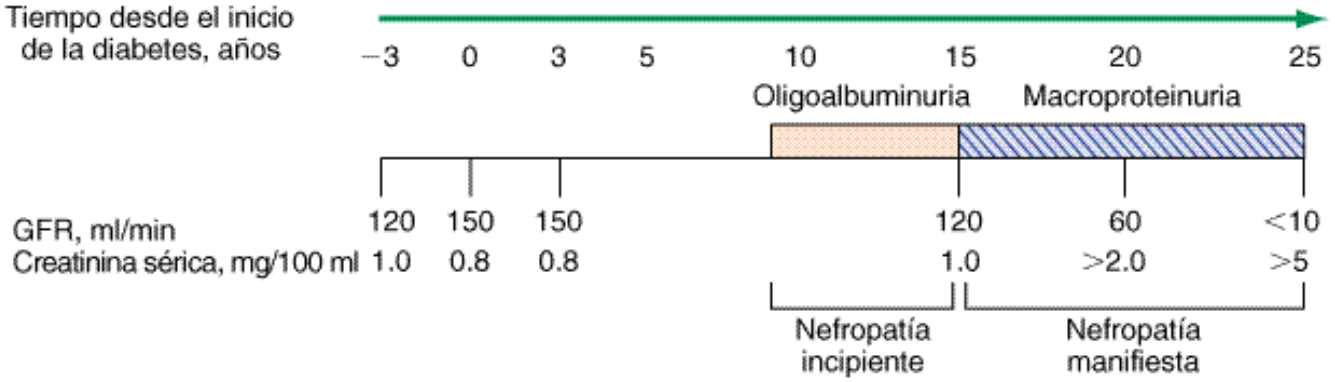
Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16219881]

Al igual que otras complicaciones microangiopáticas, la patogenia de la nefropatía diabética está relacionada

con la hiperglucemia crónica (fig. 323-7). Aunque no se conocen por completo los mecanismos a través de los cuales la hiperglucemia crónica conduce a la ESRD comprenden los siguientes: interacción de factores solubles (factores de crecimiento, angiotensina II, endotelina, AGE), alteraciones hemodinámicas en la microcirculación renal (hiperfiltración glomerular, aumento de la presión capilar glomerular) y alteraciones estructurales en el glomérulo (aumento de la matriz extracelular, engrosamiento de la membrana basal, expansión mesangial, fibrosis). Algunos de estos efectos pueden ser mediados por receptores de angiotensina. Fumar acelera el declive de la función renal.

La evolución natural de la nefropatía diabética se caracteriza por una sucesión bastante predecible de acontecimientos que se definió inicialmente en los individuos con DM de tipo 1, pero que parece semejante en los que tienen el tipo 2 (fig. 323-10). Ocurren hipoperfusión glomerular e hipertrofia renal durante los primeros años que siguen al inicio de la DM, e incrementan la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR). Durante los primeros cinco años de DM ocurren engrosamiento de la membrana basal glomerular, hipertrofia glomerular y ampliación del volumen mesangial conforme la GFR retorna a los valores normales. Después de cinco a 10 años de DM de tipo 1, cerca de 40% de los individuos empiezan a excretar pequeñas cantidades de albúmina en la orina. La *oligoalbuminuria* se define como la eliminación de 30 a 300 mg/día de albúmina en la orina colectada durante 24 h, o la concentración de creatinina de 30 a 300 μg/mg en una muestra de orina obtenida al azar (método preferido). La aparición de oligoalbuminuria (nefropatía incipiente) en el paciente que experimenta DM de tipo 1 es un factor de predicción importante del avance hasta proteinuria franca (más de 300 mg/día) o hasta nefropatía manifiesta. La presión arterial puede elevarse un poco en estos momentos, pero suele conservarse dentro de los límites normales. Una vez que hay proteinuria franca sobreviene una disminución sostenida de la GFR, y cerca de 50% de los casos desarrollan nefropatía en etapa terminal (ESRD) dentro de los siete a 10 años siguientes. Los cambios patológicos incipientes y las anormalidades de la excreción de albúmina son reversibles con la normalización de la glucosa plasmática. Sin embargo, una vez que sobreviene nefropatía franca los datos patológicos serán probablemente irreversibles.

FIGURA 323-10.



Evolución temporal del desarrollo de la nefropatía diabética. Se muestran las relaciones entre el tiempo desde el comienzo de la diabetes, la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate,* GFR) y la creatinina sérica. (Adaptado de *RA DeFronzo,* en *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.*)

La nefropatía que se desarrolla en la DM de tipo 2 difiere de la de tipo 1 en los siguientes aspectos: 1) puede haber oligoalbuminuria o nefropatía manifiesta en el momento en que se diagnostica la DM de tipo 2, lo que refleja su largo período asintomático; 2) es más frecuente que la oligoalbuminuria o la nefropatía manifiesta vayan acompañadas de hipertensión en la DM de tipo 2, y 3) la oligoalbuminuria predice menos la progresión

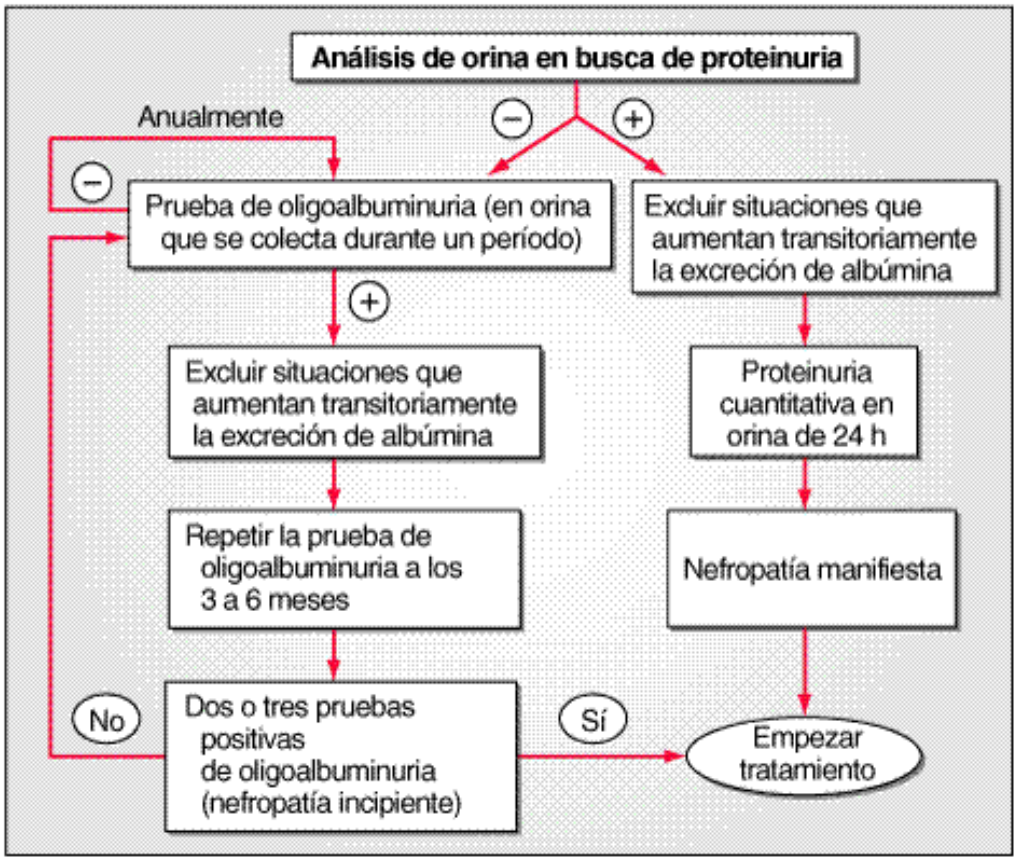
a nefropatía manifiesta en la DM de tipo 2. Finalmente, debe señalarse que en la DM de tipo 2 la albuminuria puede ser secundaria a factores no relacionados con la DM, como hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, afección prostática o infección. La nefropatía diabética y la ESRD secundaria a ésta se desarrollan más a menudo en individuos afroestadounidenses, amerindios de Estados Unidos e hispanos que en los sujetos caucásicos con DM de tipo 2.

Ocurre también acidosis tubular renal de tipo IV (hipoaldosteronismo hiporreninémico) en la DM de tipo 1 o de tipo 2. Estas personas desarrollan tendencia a la hiperpotasiemia, que puede ser exacerbada por ciertos fármacos [en particular inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) y bloqueadores del receptor de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB)]. Los pacientes con DM están predispuestos a la nefrotoxicidad inducida por material de contraste radiográfico. Los factores de riesgo de nefrotoxicidad inducida por este último son nefropatía preexistente y deficiencia de volumen. Los pacientes con DM que se van a someter a procedimientos radiográficos con medio de contraste deben encontrarse bien hidratados antes y después de su exposición a dicho material, y se vigilará su concentración sérica de creatinina durante varios días después del procedimiento diagnóstico. Al parecer la administración de acetilcisteína (600 mg dos veces al día) el día anterior y el subsecuente al estudio con medio de contraste protege a los pacientes de alto riesgo [creatinina >212 μmol/L (>2.4 mg/100 ml)] contra la nefrotoxicidad producida por ese material.

Tratamiento

El tratamiento óptimo de la nefropatía diabética es la prevención. Como parte de la asistencia global de la diabetes, debe identificarse la microalbuminuria en una etapa temprana, en la que pueden instituirse medidas terapéuticas eficaces. En la figura 323-11 se describe la estrategia recomendada para identificar la oligoalbuminuria. Las intervenciones eficaces para aminorar el avance desde oligoalbuminuria hasta nefropatía franca son: 1) casi normalización de la glucemia, 2) control estricto de la presión arterial, 3) administración de inhibidores de la ACE o ARB y 4) tratamiento de la dislipidemia.

FIGURA 323-11.



Detección sistemática de la oligoalbuminuria. (Adaptado de *RA DeFronzo,* en *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.*)

La mejora del control glucémico reduce la velocidad de aparición y avance de la oligoalbuminuria en ambos tipos de diabetes. Sin embargo, una vez que existe la nefropatía manifiesta, no está claro si un mejor control glucémico frenará la progresión de la nefropatía. Durante la fase de declive de la función renal pueden disminuir las necesidades de insulina, porque esta sustancia se degrada en el riñón. Además, los antidiabéticos (sulfonilureas y metformina) pueden acumularse, y están contraindicados en la insuficiencia renal.

Muchos individuos con DM de tipo 1 o 2 padecen hipertensión. Numerosos estudios tanto en DM de tipo 1 como de tipo 2 demuestran la eficacia del control estricto de la presión arterial para reducir la excreción de albúmina y aminora el declive del funcionamiento renal. En diabéticos sin proteinuria se debe mantener la tensión arterial por debajo de 130/80 mmHg. En individuos con oligoalbuminuria o con nefropatía manifiesta, el objetivo en cuanto a la presión arterial debe ser algo más bajo (125/75) (véase "Hipertensión" más adelante en este capítulo).

Los inhibidores de la ACE y los ARB reducen el avance hasta nefropatía franca en los individuos que experimentan DM de tipos 1 y 2, y deben prescribirse a los que tienen cualquiera de los dos tipos y microalbuminuria añadida. Después de dos a tres meses de tratamiento, deberá repetirse la medición de la proteinuria y se incrementará la posología del fármaco hasta que desaparezca la albuminuria o se llegue a la dosis máxima. Pueden emplearse bloqueadores del receptor de angiotensina en aquellos pacientes que presentan tos con los inhibidores de la ACE. Ambos grupos de fármacos pueden causar hiperpotasemia o insuficiencia renal. Si no es posible la administración de fármacos de cualquiera de estas clases, podrá recurrirse al empleo de bloqueadores del canal de calcio (que no sean de la clase de la dihidropiridina). Sin embargo, no se ha comprobado su eficacia para desacelerar el avance de la disminución de la GFR. Es de importancia extrema el control de la presión arterial con cualquier agente, pero se ha demostrado un beneficio farmacológico específico en la nefropatía diabética, independiente del control de la presión arterial, solamente

con los inhibidores de la ACE en la DM de tipo 1 y con los ARB en la DM de tipo 2.

Un comité de consenso de la ADA sugiere una restricción ligera del consumo de proteínas en los sujetos diabéticos que experimentan oligoalbuminuria (0.8 g/kg/día) o nefropatía franca (menos de 0.8 g/kg/día, que es la recomendación dietética diaria, o cerca de 10% de la ingestión calórica de origen proteínico). Se carece de pruebas de que sea eficaz la restricción de proteínas en estos casos.

Tras realizar el diagnóstico de nefropatía temprana se debe considerar la consulta al nefrólogo. Una vez que se ha producido la nefropatía manifiesta, la probabilidad de ESRD es muy elevada. Comparada con la que se realiza en sujetos no diabéticos, la hemodiálisis de los diabéticos presenta más a menudo complicaciones como hipotensión (neuropatía vegetativa, pérdida de la taquicardia refleja), más dificultades de acceso vascular y avance acelerado de la retinopatía. La supervivencia después de la instauración de la ESRD es menor en los diabéticos que en los no diabéticos de características similares. La primera causa de muerte en los diabéticos dializados es la ateroesclerosis, y es necesario abordar enérgicamente la hiperlipidemia. El tratamiento de elección es el trasplante renal de un donante vivo emparentado, pero hace necesaria la inmunodepresión crónica. El trasplante combinado de riñón y de páncreas requiere gran experiencia, pero ofrece la expectativa de la normoglucemia.

Neuropatía y diabetes mellitus

Alrededor de 50% de los sujetos con DM de tipos 1 y 2 de larga evolución presentan neuropatía diabética. Puede manifestarse en forma de polineuropatía, mononeuropatía, neuropatía vegetativa (autónoma) o combinaciones de ellas. Como sucede con otras complicaciones de la DM, el desarrollo de neuropatía se correlaciona con la duración de la diabetes y con el control de la glucemia; ocurre pérdida de fibras nerviosas tanto mielínicas como amielínicas. Como los aspectos clínicos de la neuropatía diabética son semejantes a los de otras neuropatías, deberá considerarse acertado el diagnóstico de *neuropatía diabética* sólo después de haber excluido otros posibles aspectos etiológicos (cap. 363).

Polineuropatía y mononeuropatía

La forma más frecuente de neuropatía diabética es la *polineuropatía* simétrica distal. Se presenta con frecuencia máxima como pérdida de la sensibilidad distal. También ocurren hiperestesias, parestesias y disestesias. Puede desarrollarse cualquier combinación de estos síntomas conforme avanza la neuropatía. Los síntomas consisten en sensación de adormecimiento, hormigueo, pinchazos o ardor quemante que se inicia en los pies y se extiende en sentido proximal. En algunos de estos individuos sobreviene dolor neuropático precedido, ocasionalmente, por mejoría de su control de la glucemia. El dolor afecta de manera característica las extremidades inferiores, suele percibirse en reposo y empeora durante la noche. Se han descrito formas tanto aguda (que dura menos de 12 meses) como crónica de la neuropatía diabética dolorosa. Conforme avanza este trastorno neurológico, el dolor va cediendo y acaba por desaparecer, pero persiste un déficit de la sensibilidad en las extremidades inferiores. La exploración física descubre pérdida de la sensibilidad, pérdida del reflejo del tobillo y sentido de la posición anormal.

La *polirradiculopatía diabética* es un síndrome caracterizado por dolor incapacitante situado en el territorio de distribución de una o más raíces nerviosas. Puede ir acompañado de debilidad motora. La radiculopatía intercostal o de tronco provoca dolor en el tórax o abdomen. La afección del plexo lumbar o el nervio femoral puede causar dolor en el muslo o la cadera y acompañarse de debilidad motora en los flexores o extensores de la cadera (amiotrofia diabética). Por fortuna, las polirradiculopatías diabéticas suelen resolverse espontáneamente en seis a 12 meses.

La *mononeuropatía* (disfunción de nervios craneales o periféricos aislados) es menos frecuente que la polineuropatía en la DM y se presenta en forma de dolor o debilidad motora en el territorio de un solo nervio. Se ha propuesto una etiología vascular, pero se ignora su patogenia. Lo más frecuente es la afección del tercer par craneal, y la diplopía anuncia su presencia. La exploración física revela ptosis y oftalmoplejía, con miosis normal a la luz. A veces se afectan los pares craneales IV, VI o VII (parálisis de Bell). También puede haber mononeuropatías periféricas o afección simultánea de más de un nervio (mononeuropatía múltiple).

Neuropatía vegetativa (autónoma)

Los pacientes con DM de tipo 1 o 2 de larga evolución pueden presentar signos de disfunción vegetativa que afectan los sistemas colinérgico, noradrenérgico y peptidérgico (péptidos como polipéptido pancreático, sustancia P, etc.). Es posible que la neuropatía vegetativa relacionada con la DM afecte numerosos aparatos y sistemas, como el cardiovascular, el digestivo, el genitourinario, el seudomotor y el metabólico. Las neuropatías vegetativas que afectan al aparato cardiovascular tienen el potencial de provocar taquicardia de reposo e hipotensión ortostática. También se han atribuido a la neuropatía autónoma casos de muerte repentina. Es probable que la gastroparesia y las dificultades de vaciamiento de la vejiga estén relacionadas con la neuropatía vegetativa de la DM (véase más adelante en este capítulo). La disfunción del sistema nervioso simpático puede producir hiperhidrosis de las extremidades superiores y anhidrosis de las inferiores. En este último caso es posible que ocurran sequedad de piel y grietas, de modo que aumenta el riesgo de úlceras en los pies. La neuropatía autónoma puede reducir la liberación de hormonas de la contrarregulación, lo que conlleva incapacidad para detectar adecuadamente la hipoglucemia (*hipoglucemia inadvertida*; cap. 324), por lo cual el paciente queda expuesto a un riesgo de hipoglucemia grave y se complican los esfuerzos por lograr un mejor control glucémico.

Tratamiento

El tratamiento de la neuropatía diabética dista de ser satisfactorio. Se debe perseguir un mejor control de la glucemia, que mejorará la velocidad de conducción nerviosa, pero no necesariamente los síntomas de neuropatía diabética. Los intentos de mejorar el control de la glucemia pueden complicarse por efecto de la neuropatía vegetativa y la hipoglucemia inadvertida. La clave del tratamiento es evitar las neurotoxinas (alcohol), administrar suplementos vitamínicos contra posibles deficiencias (B_{12}, B_6, folato; cap. 61), y dar apoyo sintomático. En la actualidad, los inhibidores de la reductasa de aldosa no ofrecen alivio sintomático importante. La pérdida de sensibilidad en el pie pone al paciente en peligro de ulceración y de sus secuelas; por ello reviste importancia capital la prevención de estos problemas. Como el dolor de la neuropatía diabética puede resolverse en el transcurso del primer año, es posible suspender los analgésicos a medida que se produce el daño neuronal progresivo. La neuropatía diabética dolorosa crónica es difícil de tratar pero puede responder a antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, desipramina, nortriptilina), gabapentina, antiinflamatorios no esteroideos (deben evitarse si existe disfunción renal), y otros agentes (mexilitina, fenitoína, carbamazepina, crema de capsaicina). Tal vez sea necesario referir a un centro de tratamiento del dolor.

El tratamiento de la hipotensión ortostática secundaria a la neuropatía vegetativa es difícil. Diversos fármacos producen beneficios limitados (fludrocortisona, midodrina, clonidina, octreótido y yohimbina) pero tienen efectos secundarios importantes. Las maniobras no farmacológicas (ingerir cantidades adecuadas de sal, evitar la deshidratación y los diuréticos, usar medias de compresión) pueden proporcionar algún beneficio.

Disfunción gastrointestinal o genitourinaria

La DM de larga evolución de los tipos 1 y 2 puede afectar la motilidad y el funcionamiento del tubo digestivo y el aparato genitourinario. Los síntomas digestivos más destacados son retraso del vaciamiento gástrico (gastroparesia) y alteraciones de la motilidad del intestino delgado y el grueso (estreñimiento o diarrea). La *gastroparesia* puede presentarse con síntomas de anorexia, náuseas, vómitos, saciedad precoz y distensión del abdomen. La gammagrafía tras la ingestión de una comida marcada con un radiotrazador es la forma óptima de demostrar el retraso del vaciamiento gástrico, pero se están desarrollando "pruebas de aliento" no invasoras tras la ingestión de una comida marcada con radioisótopo. Aunque la disfunción parasimpática secundaria a la hiperglucemia crónica es importante en el desarrollo de la gastroparesia, la propia hiperglucemia altera el vaciamiento gástrico. Una característica frecuente de la neuropatía vegetativa digestiva relacionada con la DM es la diarrea nocturna, que alterna con estreñimiento. En la DM de tipo 1 estos síntomas deben suscitar la búsqueda de enfermedad celíaca, por su mayor frecuencia. En la diabetes de larga evolución es frecuente la disfunción esofágica, pero suele ser asintomática.

La neuropatía autónoma diabética puede provocar afecciones genitourinarias que comprenden cistopatía, disfunción eréctil y disfunción sexual femenina (descenso del deseo sexual, dispareunia, decremento de la lubricación vaginal). Los síntomas de la cistopatía empiezan por la incapacidad para sentir el llenado vesical y realizar una micción completa. A medida que empeora la contractilidad vesical, aumenta la capacidad de la vejiga y el residuo posmiccional, lo que produce síntomas de dificultad para iniciar la micción, decremento de la frecuencia miccional, incontinencia e infecciones urinarias repetidas. La valoración diagnóstica comprende cistometría y estudios urodinámicos.

La disfunción eréctil y la eyaculación retrógrada son muy frecuentes en la DM y pueden ser de los primeros indicios de neuropatía diabética (cap. 43). La disfunción eréctil, cuya frecuencia aumenta con la edad del paciente y la duración de la diabetes, puede ocurrir en ausencia de otros signos de neuropatía vegetativa diabética.

Tratamiento

Los tratamientos actuales de estas complicaciones de la DM son insatisfactorios. Un objetivo fundamental debería ser elevar el control de la glucemia, porque algunos aspectos (neuropatía, función gástrica) pueden mejorar. Las comidas pequeñas y frecuentes, más fáciles de digerir (líquidas) y de bajo contenido en grasa y fibra pueden reducir al mínimo los síntomas de gastroparesia. Probablemente la cisaprida (10 a 20 mg antes de cada comida) es el fármaco más eficaz, pero ha sido retirada del mercado estadounidense salvo para circunstancias especiales. Otros fármacos con alguna eficacia son los agonistas de la dopamina (metoclopramida, 5 a 10 mg, y domperidona, 10 a 20 mg antes de cada comida), y el betanecol (10 a 20 mg antes de cada comida). La eritromicina interactúa con el receptor de la motilina y puede promover el vaciamiento gástrico. La diarrea diabética sin proliferación bacteriana se trata de manera sintomática con loperamida pero puede responder a la clonidina en dosis altas (0.6 mg tres veces al día) o el octreótido (50 a 75 μg tres veces al día por vía subcutánea). A veces resulta útil tratar la proliferación bacteriana con antibióticos (cap. 275).

La cistopatía diabética se debe tratar con horario de micción o autosondaje. Los medicamentos, como el betanecol, tienen eficacia inconstante. El fármaco de elección para la disfunción eréctil es el sildenafil, pero la eficacia en los diabéticos es ligeramente inferior que en los no diabéticos (cap. 43). La disfunción sexual en las mujeres puede mejorar con el empleo de lubricantes vaginales, el tratamiento de las infecciones vaginales y reposición hormonal local o general con estrógenos.

Morbilidad y mortalidad cardiovasculares

La incidencia de enfermedades cardiovasculares está incrementada en quienes experimentan DM de tipos 1 y 2. El Framingham Heart Study reveló un incremento notable de arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, infarto del miocardio (*myocardial infarction*, MI) y muerte repentina (incremento del riesgo de una a cinco veces) en la DM. La American Heart Association definió recientemente a la diabetes mellitus como factor mayor de riesgo de enfermedad cardiovascular (la colocó en la misma categoría que tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Los pacientes con diabetes de tipo 2 sin MI previo experimentan un riesgo semejante de enfermedad cardiovascular y sucesos relacionados que los sujetos no diabéticos que han sufrido de antemano un infarto del miocardio. A causa de la prevalencia extremadamente elevada de enfermedad cardiovascular subyacente en los individuos diabéticos (en particular con DM de tipo 2), deben buscarse manifestaciones de enfermedad vascular ateroesclerótica en el enfermo diabético que tiene síntomas sugerentes de isquemia cardíaca, arteriopatía periférica o carotídea o electrocardiograma en reposo que indica MI previo, o que planea iniciar un programa de ejercicios, experimenta proteinuria o tiene otros dos factores de riesgo cardíaco (recomendaciones de la ADA). Es frecuente la ausencia de dolor torácico ("isquemia silenciosa") en los diabéticos, y está indicada la valoración cardíaca concienzuda en los que se someterán a una operación quirúrgica mayor. El pronóstico para los individuos diabéticos que experimentan una arteriopatía coronaria o un infarto del miocardio es peor que en quienes no son diabéticos. Es más probable que la enfermedad arterial coronaria abarque muchos vasos en los individuos con diabetes mellitus.

El incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares parece relacionarse con la sinergia de la hiperglucemia con otros factores de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, después de controlar todos los factores de riesgo cardiovascular conocidos, la DM de tipo 2 aumenta al doble la mortalidad cardiovascular en los varones y al cuádruplo en las mujeres. Los factores de riesgo de macroangiopatía en los diabéticos son dislipidemia, hipertensión, obesidad, actividad física escasa y tabaquismo. Otros factores de riesgo específicos de la población diabética son oligoalbuminuria, macroproteinuria, elevación de la creatinina sérica y alteración de la función plaquetaria. La resistencia a la insulina, reflejada por aumento de los valores de insulina sérica, se asocia a un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares tanto en diabéticos como en no diabéticos. Los individuos con resistencia a la insulina y DM de tipo 2 tienen valores elevados de inhibidores del activador del plasminógeno (especialmente de PAI-1) y de fibrinógeno, lo cual facilita la coagulación y trastorna la fibrinólisis, favoreciendo así el desarrollo de trombosis. La diabetes se acompaña también de disfunción endotelial, del músculo liso vascular y plaquetaria.

Se carece de pruebas de que un mejor control de la glucemia reduzca las complicaciones cardiovasculares en la DM; de hecho, es posible que las complicaciones macrovasculares queden sin modificar o incluso empeoren con dicho tratamiento. Persiste la preocupación respecto al efecto anabólico y aterógeno de la insulina, porque en los no diabéticos los valores séricos más altos de insulina (que indican resistencia a ésta) se asocian a mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular. En el DCCT, el número de acontecimientos cardiovasculares no mostró diferencias entre los grupos de tratamiento intensivo y ordinario. Sin embargo, la duración de la diabetes en estos sujetos era relativamente corta, y el número total de sucesos fue muy bajo. La mejora del perfil lipídico de los sujetos en tratamiento intensivo [colesterol total y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) más bajos y triglicéridos más bajos] sugirió que el tratamiento intensivo puede reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular asociado a la DM. En el UKPDS, la mejoría del control glucémico no redujo de manera concluyente la mortalidad cardiovascular. Es importante el hecho de que el tratamiento con insulina y con sulfonilureas no pareció aumentar el riesgo de enfermedad

cardiovascular en los sujetos con DM de tipo 2, lo que refuta las afirmaciones anteriores de que estas sustancias tienen potencial aterógeno.

Además de la coronariopatía isquémica, en los diabéticos existe incremento de la enfermedad vascular cerebral (aumento de tres veces en la frecuencia de apoplejía). Los sujetos con DM tienen más riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (miocardiopatía diabética). Probablemente la causa de este trastorno es multifactorial e incluye factores como isquemia miocárdica por ateroesclerosis, hipertensión y disfunción de los miocardiocitos secundaria a hiperglucemia crónica.

Tratamiento

En general, el tratamiento de la cardiopatía isquémica no es distinto en los diabéticos (cap. 226). Los procedimientos de revascularización para la cardiopatía isquémica, como la intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary interventions*, PCI) y la cirugía de derivación coronaria con injerto (*coronary artery bypass grafting*, CABG) son menos eficaces en los diabéticos. La tasa inicial de éxito con la PCI es similar en diabéticos y no diabéticos, pero en éstos la frecuencia de reestenosis es mayor, y tanto la permeabilidad a largo plazo como los índices de supervivencia son inferiores. El empleo de endoprótesis vasculares y un inhibidor del receptor plaquetario GPIIb/IIIa ha mejorado los resultados en los pacientes diabéticos. En caso de DM no se altera la mortalidad perioperatoria por CABG, pero se reduce la supervivencia tanto a corto como a largo plazos. Ensayos clínicos recientes indican que los diabéticos con enfermedad coronaria de muchos vasos o que han sufrido recientemente un infarto de miocardio con onda Q tienen mejor supervivencia a largo plazo con CABG que con intervención coronaria percutánea.

La ADA ha insistido en la importancia del control de la glucemia y la modificación enérgica del riesgo cardiovascular en todas las personas que experimentan DM. La gran ansiedad que despertó el empleo de los antiadrenérgicos beta para tratar a los individuos diabéticos no debe impedir el empleo de estos agentes, puesto que benefician sin duda alguna a los pacientes con diabetes que han sufrido un MI. Pueden ser también particularmente beneficiosos los inhibidores de la ACE, y deberá pensarse en la conveniencia de administrarlos a enfermos con DM de tipo 2 y otros trastornos de riesgo (tabaquismo, dislipidemia, antecedentes de enfermedad cardiovascular, oligoalbuminuria).

El tratamiento antiplaquetario disminuye los acontecimientos cardiovasculares en los diabéticos con cardiopatía isquémica. Las recomendaciones actuales de la ADA sugieren el empleo de ácido acetilsalicílico como método de prevención secundaria de otros acontecimientos coronarios. Aunque no se dispone de datos que demuestren la eficacia en la prevención primaria de los acontecimientos coronarios, se debe considerar el tratamiento antiplaquetario, en especial en los diabéticos con otros factores de riesgo de cardiopatía isquémica como hipertensión, tabaquismo o dislipidemia. La dosis de ácido acetilsalicílico (81 a 325 mg) es la misma que en los no diabéticos. El tratamiento con este fármaco carece de efectos perjudiciales sobre la función renal o la hipertensión, y no afecta a la evolución de la retinopatía o la maculopatía diabéticas.

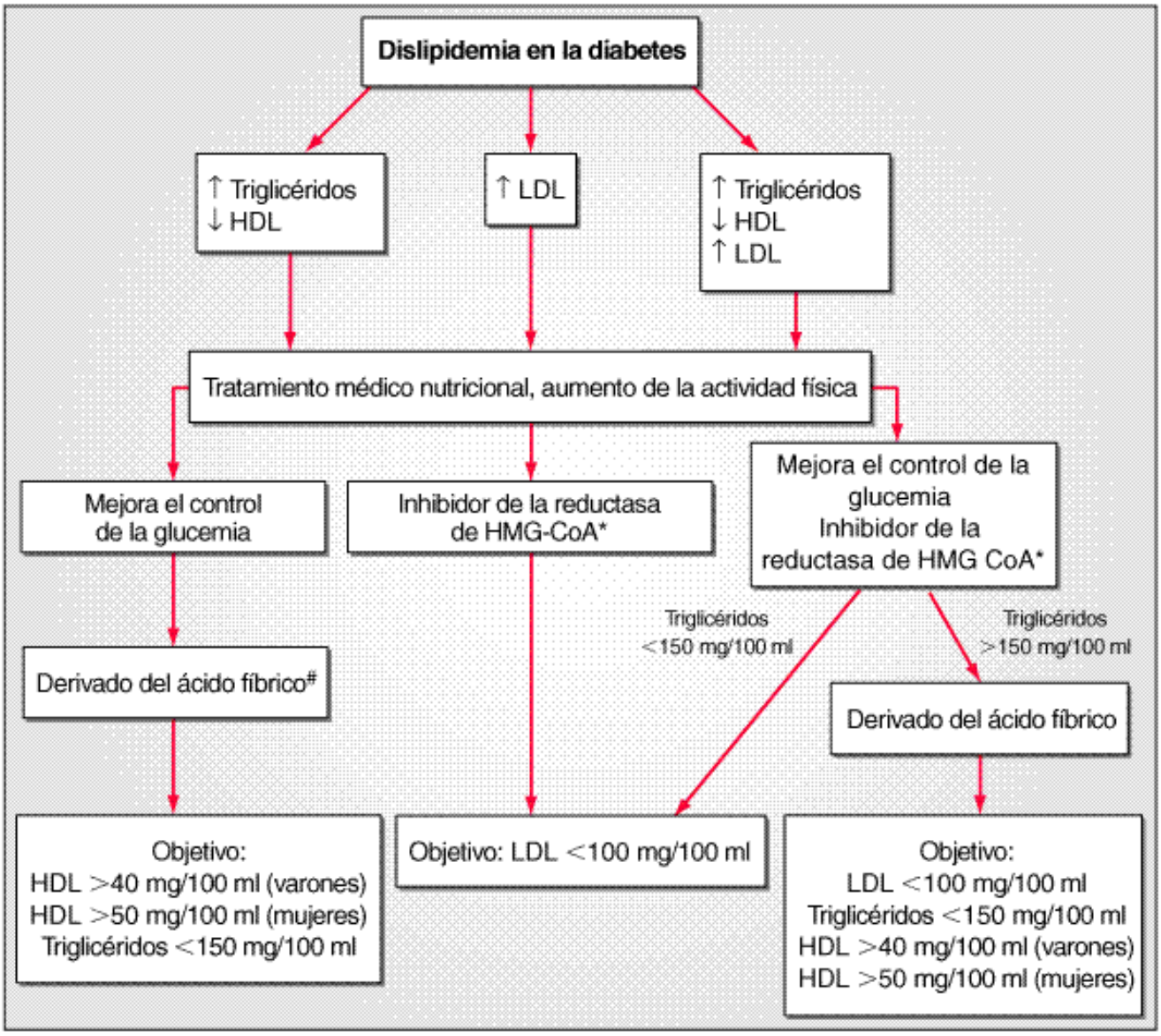
Factores de riesgo cardiovascular

DISLIPIDEMIA

Los diabéticos pueden tener varias formas de dislipidemia (cap. 335). Dado el carácter aditivo del riesgo cardiovascular de la hiperglucemia y la hiperlipidemia, la atención integral a la diabetes exige la detección y el tratamiento enérgicos de las alteraciones lipídicas (fig. 323-12). El patrón más común de dislipidemia consiste en hipertrigliceridemia y descenso de los valores de colesterol HDL. La DM por sí misma no aumenta las concentraciones de LDL, pero las pequeñas partículas densas de LDL que se encuentran en la DM de tipo 2 son

más aterógenas porque experimentan glucosilación y oxidación con más facilidad. De conformidad con las guías de referencia de la ADA y de la American Heart Association, los valores deseados de los lípidos en individuos diabéticos sin enfermedad cardiovascular deben ser: LDL, menos de 2.6 mmol/L (100 mg/100 ml); HDL, más de 1.1 mmol/L (40 mg/100 ml) en varones y más de 1.38 mmol/L (50 mg/100 ml) en mujeres; por último, triglicéridos, menos de 1.7 mmol/L (150 mg/100 ml). El National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III recomienda también disminuir las LDL a menos de 2.6 mmol/L (100 mg/100 ml) en diabéticos. Esto se debe a que la incidencia de MI en la DM de tipo 2 es la misma que en el paciente no diabético que ha tenido un infarto del miocardio previo.

FIGURA 323-12.



Tratamiento de la dislipidemia en la diabetes. *Tratamiento de segunda línea: derivado del ácido fíbrico o resina fijadora de ácido biliar. #Tratamiento alternativo: inhibidor de la reductasa de HMG-CoA a dosis elevadas. La concentración de HDL en la mujer debe ser 10 mg/100 ml más elevado. LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad.

Casi todos los estudios de dislipidemia diabética se han realizado en sujetos con DM de tipo 2, por la mayor frecuencia de dislipidemia en esta forma de diabetes. Los estudios de intervención han demostrado que los efectos beneficiosos de la reducción de LDL son similares en las poblaciones diabéticas y no diabéticas. Los grandes estudios prospectivos de prevención primaria y secundaria en cardiopatía isquémica han incluido un

pequeño número de diabéticos tipo 2, y el análisis de subgrupos ha demostrado de manera sistemática que las reducciones de LDL aminoran los acontecimientos cardiovasculares y la morbilidad en los diabéticos. En la mayor parte de los estudios se emplearon inhibidores de la reductasa de coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG-CoA), aunque se han demostrado también los beneficios de un derivado del ácido fíbrico en estos casos. No existen estudios prospectivos con la finalidad de resolver interrogantes similares en los individuos con DM de tipo 1.

Con base en las directrices emitidas por la ADA y la American Heart Association, el orden de prioridades en el tratamiento de la hiperlipidemia es: 1) disminuir el colesterol LDL, 2) elevar el colesterol HDL y 3) reducir las concentraciones de triglicéridos. La estrategia de tratamiento depende del patrón de trastorno de las lipoproteínas (fig. 323-11). El tratamiento inicial de todas las formas de dislipidemia debe comprender modificaciones de la dieta, así como las mismas modificaciones del estilo de vida que se recomiendan en la población no diabética (suspensión del tabaquismo, control de la presión arterial, pérdida de peso, aumento de la actividad física). Las recomendaciones dietéticas para los diabéticos son similares a las que propugna el National Cholesterol Education Program (cap. 335), e indican aumento de la grasa monoinsaturada y de los hidratos de carbono así como reducción de las grasas saturadas y del colesterol. Aunque se considera importante, a menudo la respuesta a las variaciones de la dieta es discreta [decremento de las LDL <0.6 mmol/L (<25 mg/100 ml)]. La mejora del control glucémico disminuye los triglicéridos y tiene un ligero efecto beneficioso al elevar las HDL. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA son los agentes preferidos para disminuir las LDL. Datos recientes sugieren que todas las personas mayores de 40 años que experimentan diabetes y tienen concentraciones de colesterol total que pasan de 135 mg/100 ml pueden beneficiarse si reciben un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA. Los derivados del ácido fíbrico tienen cierta eficacia en estos casos, y debe considerarse su administración cuando son bajas las HDL. El tratamiento combinado con un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y un derivado del ácido fíbrico puede ser de utilidad, pero incrementa la posibilidad de miositis. El ácido nicotínico eleva con eficacia las HDL, pero a dosis elevadas (más de 2 g/día) puede empeorar el control de la glucemia e incrementar la resistencia a la insulina. No deben emplearse resinas fijadoras de ácidos biliares si el paciente experimenta hipertrigliceridemia.

HIPERTENSIÓN

La hipertensión puede acelerar otras complicaciones diabéticas, en especial la enfermedad cardiovascular y la nefropatía. El tratamiento de la hipertensión debe hacer hincapié en primer lugar en las modificaciones del modo de vida, como perder peso, hacer ejercicio, reducir el estrés y restringir el sodio. Los antihipertensivos se deben seleccionar en función de las ventajas y desventajas de cada fármaco en el contexto del perfil de factores de riesgo del individuo. Entre las consideraciones relacionadas con la diabetes figuran las siguientes:

1. Los inhibidores de la ACE tienen actividad neutra sobre los valores de glucosa y lípidos o son beneficiosos para quienes tienen trastornados estos valores, y por este motivo ejercen un impacto positivo sobre el índice de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, el captoprilo mejora la resistencia de la insulina, reduce ligeramente las LDL e incrementa un poco las HDL. Los antiadrenérgicos alfa mejoran ligeramente la resistencia a la insulina y tienen un impacto positivo sobre los valores elevados de lípidos, en tanto que los antiadrenérgicos beta y los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la resistencia a la insulina y actuar negativamente sobre el perfil de lípidos. Bloqueadores de canales de calcio, antagonistas adrenérgicos centrales y vasodilatadores tienen acción neutra sobre lípidos y glucosa.

2. Los antiadrenérgicos beta pueden incrementar ligeramente el riesgo de desarrollar DM de tipo 2. Aunque se les cuestiona a menudo porque entrañan el potencial de ocultar los síntomas de hipoglucemia, estos agentes son seguros en la mayoría de los pacientes diabéticos y reducen en ellos los sucesos cardiovasculares. En un estudio efectuado con individuos no diabéticos, el inhibidor de la ACE ramiprilo redujo el riesgo de desarrollar DM de tipo 2.

3. Los inhibidores simpáticos y los antiadrenérgicos alfa pueden empeorar la hipotensión ortostática en el paciente diabético que experimenta neuropatía vegetativa.

4. Quizá el descenso equivalente de la presión arterial por efecto de las diferentes clases de agentes no se traduzca en protección equivalente contra los puntos terminales cardiovasculares y renales. Tiazidas, antiadrenérgicos beta, inhibidores de la ACE y ARB tienen un impacto positivo sobre los puntos cardiovasculares terminales (MI o accidente vascular cerebral). No se ha identificado o es motivo de controversia el efecto cardiovascular protector de los bloqueadores de los canales de calcio, los antagonistas adrenérgicos centrales y los antiadrenérgicos alfa. Los inhibidores de la ACE (en la DM de tipos 1 y 2) y los ARB (en la DM de tipo 2) reducen el avance de la enfermedad renal diabética; no se ha dilucidado el efecto que pueden tener otras clases de agentes sobre esta nefropatía.

5. Para los diabéticos se prefieren los bloqueadores de los canales de calcio que no son del grupo de la dihidropiridina (verapamilo y diltiazem) sobre los que sí son de dicho grupo (amlodipina y nifedipina).

Si hay oligoalbuminuria o albuminuria franca, el agente antihipertensivo óptimo para el caso es un inhibidor de la ACE (en las DM de tipos 1 y 2) o un ARB (en la DM de tipo 2). En su mayoría los investigadores prefieren los ARB sobre los inhibidores de la ACE para tratar la DM de tipo 2 acompañada de hipertensión y oligoalbuminuria. Si la excreción de albúmina es normal, solerá prescribirse inicialmente un inhibidor de la ACE. Pueden emplearse también como agentes iniciales un diurético tiazídico a dosis bajas, antiadrenérgicos beta o un ARB. Deben considerarse agentes adicionales o de segunda línea bloqueadores de los canales del calcio que no son dihidropiridinas, antiadrenérgicos alfa y antagonistas adrenérgicos centrales. Como la hipertensión es a menudo difícil de controlar con un solo agente (de manera particular en la DM de tipo 2), suelen necesitarse múltiples agentes antihipertensivos cuando no se logra el valor deseado de presión arterial (menos de 130/80 mmHg). Como resultado de la prevalencia elevada de enfermedad ateroesclerótica en los individuos con DM, deberá considerarse la posibilidad de hipertensión renovascular en un caso en el que no se logra controlar la presión arterial.

Complicaciones de las extremidades inferiores

La diabetes es la primera causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores en Estados Unidos. Las úlceras e infecciones del pie son también una importante causa de morbilidad en los diabéticos. Las razones del aumento de la incidencia de estos trastornos en la DM son complejas y suponen la interacción de varios factores patogénicos: neuropatía, biomecánica anormal del pie, enfermedad vascular periférica y cicatrización deficiente de las heridas. La neuropatía sensitiva periférica interfiere en los mecanismos normales de protección y permite que el paciente sufra traumatismos importantes o leves repetidos, que a menudo pasan inadvertidos. Los trastornos de la sensibilidad propioceptiva causan un soporte anormal del peso durante la marcha, con la consiguiente formación de callosidades o úlceras. La neuropatía motora y sensitiva conduce a una mecánica anormal de los músculos del pie y a alteraciones estructurales del pie (dedo en martillo, deformidad del pie en garra, prominencia de las cabezas de los metatarsianos, articulación de

Charcot). La neuropatía vegetativa provoca anhidrosis y altera el flujo sanguíneo superficial del pie, lo que promueve la desecación de la piel y la formación de fisuras. La enfermedad vascular periférica y la cicatrización deficiente impiden la resolución de pequeñas heridas de la piel, permitiendo que aumenten de tamaño y se infecten.

Alrededor de 15% de los diabéticos presenta una úlcera en el pie, y una fracción importante de ellos sufrirá en algún momento una amputación (riesgo del 14 al 24% con esa úlcera u otras úlceras posteriores). Los factores de riesgo de úlceras en el pie o de amputación comprenden: sexo masculino, diabetes de más de 10 años de duración, neuropatía periférica, estructura anormal del pie (alteraciones óseas, callo, engrosamiento de las uñas), enfermedad vascular periférica, tabaquismo, antecedentes de úlcera o amputación y control de la glucemia deficiente.

Tratamiento

El tratamiento óptimo de las úlceras del pie y las amputaciones consiste en prevenir a través de la detección de pacientes de alto riesgo, educar al paciente e instaurar medidas para prevenir la ulceración. Es necesario identificar a los pacientes de alto riesgo en el transcurso de la exploración sistemática de los pies de todos los diabéticos (véase "Aspectos constantes de la atención integral de la diabetes", más adelante en este capítulo). La educación del paciente debe hacer hincapié en lo siguiente: 1) selección cuidadosa del calzado; 2) inspección diaria de los pies para detectar los signos incipientes de ajuste deficiente del calzado o traumatismos menores; 3) higiene diaria de los pies para mantener la piel limpia e hidratada; 4) evitación del autotratamiento de las alteraciones de los pies y las conductas de alto riesgo (p. ej., caminar descalzo), y 5) consulta rápida con un profesional de la salud en caso de cualquier anomalía. Los pacientes con alto riesgo de ulceración o amputación pueden beneficiarse de la consulta con un especialista en el cuidado de los pies. Entre las intervenciones dirigidas a modificar los factores de riesgo se encuentran calzado ortopédico y ortesis, tratamiento de los callos, cuidado de las uñas, y medidas profilácticas para disminuir la presión sobre la piel debida a una arquitectura ósea anormal. También es importante atender a otros factores de riesgo de enfermedad vascular (tabaquismo, dislipidemia, hipertensión) y mejorar el control glucémico.

A pesar de las medidas preventivas, la ulceración del pie y las infecciones son frecuentes y representan un problema potencialmente grave. A causa de la patogenia multifactorial de las úlceras de las extremidades inferiores, su tratamiento debe ser interdisciplinario y a menudo requiere el concurso de expertos en ortopedia, cirugía vascular, endocrinología, podología y enfermedades infecciosas. La superficie plantar del pie es el lugar más frecuente de ulceración. Las úlceras pueden ser primordialmente neuropáticas (no acompañantes de infección) o tener celulitis u osteomielitis circundantes. También es común la celulitis sin ulceración y debe tratarse con antibióticos de amplio espectro, incluida la cobertura contra anaerobios (véase más adelante en este capítulo).

Una úlcera infectada es un diagnóstico clínico, porque en el cultivo superficial de cualquier úlcera es probable encontrar numerosos patógenos bacterianos. La infección que rodea una úlcera del pie a menudo se debe a muchos microorganismos (cocos grampositivos y gramnegativos y anaerobios), y puede desarrollarse gangrena gaseosa en ausencia de infección por clostridios. Lo más útil son los cultivos tomados de la base de una úlcera desbridada o de un exudado purulento. Se debe determinar la profundidad de la herida por inspección y sondeando con un instrumento estéril de punta roma. Se toman radiografías simples del pie para evaluar la posibilidad de osteomielitis en úlceras crónicas que no han respondido al tratamiento. Las gammagrafías óseas pueden ser útiles, pero a menudo resulta difícil diferenciar una osteomielitis de una

infección subcutánea situada por encima. Los estudios con leucocitos marcados con indio son más útiles para determinar si la infección afecta estructuras óseas o sólo partes blandas, pero son demandantes desde el punto de vista técnico. La modalidad más específica suele ser la resonancia magnética del pie, pero es difícil diferenciar la destrucción ósea debida a osteomielitis de la provocada por una artropatía de Charcot. Si es necesario el desbridamiento quirúrgico, la biopsia y el cultivo del hueso suelen proporcionar la respuesta.

La mejor forma de tratar la osteomielitis es combinando un tratamiento antibiótico prolongado (primero intravenoso y luego oral) con el desbridamiento del hueso infectado. En todos los pacientes se debe considerar la posible contribución de la insuficiencia vascular. Los estudios no invasores del flujo sanguíneo con frecuencia no son fiables en la diabetes, y puede ser necesaria la angiografía, teniendo presente el riesgo de nefrotoxicosis inducida por el medio de contraste. Los procedimientos de derivación vascular a menudo resultan eficaces para promover la resolución de heridas y disminuir la necesidad de amputación de la extremidad isquémica.

Cada vez es mayor el número de posibles tratamientos de las úlceras del pie diabético, pero todavía tienen que demostrar con claridad su eficacia en ensayos clínicos prospectivos y controlados. Un reciente documento de consenso de la ADA identificó seis intervenciones de eficacia demostrada en las heridas del pie diabético: 1) descarga, 2) desbridamiento, 3) apósitos de heridas, 4) empleo adecuado de antibióticos, 5) revascularización y 6) amputación limitada. Lo más adecuado es evitar por completo el peso sobre la úlcera, con lo que se elimina el traumatismo mecánico que retrasa la cicatrización de la herida. El reposo en cama y diversas ortesis limitan la carga sobre las heridas o puntos de presión. El desbridamiento quirúrgico de las heridas neuropáticas es importante y eficaz, pero no existe una demostración clara de la eficacia de otras medidas de limpieza de heridas (enzimas, remojo, hidromasaje). Los apósitos promueven la curación de las heridas hidratándolas y protegiéndolas. Se deben evitar los antisépticos y los antibióticos tópicos. Una vez controlada la infección, pueden ser útiles la fisioterapia, la evaluación de las ortesis y la rehabilitación.

Las infecciones leves o que no amenazan la extremidad se pueden tratar con antibióticos por vía oral (cefalosporinas, clindamicina, amoxicilina/ácido clavulánico y fluoroquinolonas), desbridamiento quirúrgico del tejido necrótico, cuidados locales de la herida (evitación del peso sobre la úlcera) y vigilancia estrecha del avance de la infección. Las úlceras más graves pueden requerir tratamiento antibiótico por vía intravenosa así como reposo en cama y cuidados locales de la herida. Tal vez sea necesario el desbridamiento quirúrgico urgente de la herida. Los antibióticos por vía intravenosa deberán proporcionar una cobertura de amplio espectro frente a *Staphylococcus aureus*, estreptococos y gramnegativos aerobios y anaerobios. Las pautas del tratamiento antimicrobiano inicial pueden consistir en cefotetán, ampicilina/sulbactam, o la combinación de clindamicina y una fluoroquinolona. Las infecciones graves, o aquéllas que no mejoran después de 48 h de tratamiento antibiótico, requieren ampliar el espectro antimicrobiano para cubrir *S. aureus* resistente a meticilina (p. ej., vancomicina) y *Pseudomonas aeruginosa*. Si la infección que rodea la úlcera no mejora con los antibióticos intravenosos, se debe reevaluar la cobertura antibiótica y reconsiderar si está indicado un desbridamiento quirúrgico o la revascularización. Con la mejoría clínica se puede proseguir el tratamiento antibiótico y las curas locales de forma ambulatoria con seguimiento estrecho.

La información reciente sobre la biología de las heridas ha conducido a nuevas tecnologías (p. ej., equivalentes de piel viva y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento fibroblástico básico) que pueden ser útiles. El factor de crecimiento derivado de plaquetas recombinante produce algún beneficio y complementa los tratamientos de descarga, desbridamiento y antibióticos. Se ha empleado el oxígeno hiperbárico, pero no se dispone de una demostración rigurosa de su eficacia.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16291067]

Infecciones

En quienes experimentan DM las infecciones son más frecuentes y más graves. Los motivos son anormalidades mal definidas de la inmunidad mediada por células y la función fagocítica relacionadas con la hiperglucemia, así como vascularización disminuida. La hiperglucemia propicia la colonización y la proliferación de diversos microorganismos (*Candida* y otras especies de hongos). Muchas infecciones ordinarias son más frecuentes y graves en la población diabética, en tanto que se observan diversas infecciones raras casi exclusivamente en los individuos diabéticos. Entre los ejemplos de esta categoría se encuentran mucormicosis rinocerebral, infecciones enfisematosas de vesícula biliar y vías urinarias y otitis externa "maligna" o invasora. Este último trastorno suele ser secundario a infección por *P. aeruginosa* de los tejidos blandos que rodean el conducto auditivo externo, suele iniciarse con dolor y secreción purulenta y puede avanzar con rapidez hasta osteomielitis y meningitis. Deben buscarse estas infecciones, de manera particular, en los pacientes que llegan a la asistencia médica con estado hiperosmolar hiperglucémico.

Neumonía e infecciones urinarias, de la piel y los tejidos blandos son más frecuentes en los diabéticos. En general, los microorganismos que causan las infecciones pulmonares son similares a los que se hallan en las poblaciones no diabéticas; sin embargo, la frecuencia de gramnegativos, *S. aureus* y *M. tuberculosis* es mayor. Las infecciones urinarias (de vías bajas o pielonefritis) se deben a bacterias comunes como *Escherichia coli*, aunque a menudo se observan varias especies de levaduras (*Candida* y *Torulopsis glabrata*). Entre las complicaciones de las infecciones urinarias se cuentan la pielonefritis y la cistitis enfisematosas. La bacteriuria es frecuente en individuos con cistopatía diabética. Existe un aumento de la vulnerabilidad a la furunculosis, a las infecciones superficiales por *Candida* y a la vulvovaginitis. El mal control de la glucemia es el denominador común de los sujetos con estas infecciones. Los diabéticos tienen mayor frecuencia de colonización de los pliegues cutáneos y las fosas nasales por *S. aureus.* El riesgo de infecciones de las heridas quirúrgicas es más elevado en los diabéticos. El control estricto de la glucemia reduce la ocurrencia de infecciones posoperatorias en los individuos diabéticos que se someten a injerto de derivación arterial coronaria, y debe ser la finalidad buscada en todos los pacientes con diabetes que sufren una infección.

Manifestaciones dermatológicas

Las manifestaciones cutáneas más frecuentes de la DM son cicatrización lenta de las heridas y úlceras cutáneas. Las dermopatías diabéticas, a veces denominadas *pápulas pretibiales pigmentadas* o "manchas cutáneas diabéticas", empiezan en una zona eritematosa y evolucionan a un área de hiperpigmentación circular. Estas lesiones se deben a traumatismos mecánicos menores en la región pretibial y son más frecuentes en los diabéticos ancianos. También se ven procesos ampollosos (úlceras superficiales o erosiones en la región pretibial). La *necrobiosis lipoídica diabeticorum* es un raro trastorno de la diabetes que afecta predominantemente a mujeres jóvenes con DM de tipo 1, neuropatía y retinopatía. Suele empezar en la región pretibial en forma de una placa o pápulas eritematosas que aumentan gradualmente de tamaño, se oscurecen, desarrollan bordes irregulares con centros atróficos y ulceración central. Pueden ser dolorosas. La *acantosis nigricans* (placas aterciopeladas situadas en el cuello o las superficies de extensión) es a veces una manifestación de resistencia grave a la insulina con diabetes. El *granuloma anular*, localizado o generalizado (placas eritematosas situadas sobre las extremidades o el tronco) y el *escleredema* (áreas de engrosamiento de la piel de la espalda o el cuello en el lugar donde previamente ha habido infecciones cutáneas) son más frecuentes en los diabéticos. La *lipoatrofia* y la *lipohipertrofia* pueden producirse en los lugares de inyección de

insulina pero son raros con el empleo de insulina humana. La xerosis y el prurito son frecuentes y se alivian con hidratantes cutáneos.

Estudio del paciente

La DM y sus complicaciones producen una amplia gama de síntomas y signos; los que se deben a hiperglucemia aguda pueden presentarse en cualquier fase de la enfermedad, mientras que los relacionados con las complicaciones crónicas empiezan a aparecer durante el segundo decenio de la hiperglucemia. Los sujetos con DM de tipo 2 no detectada previamente se pueden presentar con las complicaciones crónicas de la diabetes en el momento del diagnóstico. La anamnesis y la exploración física deben valorar los signos y síntomas de hiperglucemia aguda y detectar las complicaciones crónicas y los trastornos que se asocian a la diabetes mellitus.

Anamnesis

Se debe realizar una historia médica completa con especial hincapié en aspectos de importancia en la diabetes como peso, antecedentes familiares de diabetes y sus complicaciones, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médicos, ejercicio, tabaquismo y consumo de alcohol. Los síntomas de hiperglucemia comprenden poliuria, polidipsia, pérdida de peso, cansancio, debilidad, visión borrosa, infecciones superficiales frecuentes (vaginitis, micosis cutáneas) y cicatrización lenta de las lesiones cutáneas tras pequeños traumatismos. Las alteraciones metabólicas están relacionadas fundamentalmente con la hiperglucemia (diuresis osmótica, disminución de la entrada de glucosa en el músculo) y con el estado catabólico del paciente (pérdida de glucosa y de calorías por la orina, destrucción muscular por la degradación de proteínas y disminución de la síntesis proteínica). La visión borrosa es consecuencia de variaciones en el contenido de agua del cristalino, y se resuelve una vez controlada la hiperglucemia.

En un paciente con diabetes establecida, la valoración inicial debe hacer hincapié en la atención previa a la diabetes, como tipo de dieta, concentraciones anteriores de A1C, resultados de la autovigilancia de glucosa, frecuencia de hipoglucemia, presencia de complicaciones específicas de la diabetes y evaluación de los conocimientos del paciente sobre su enfermedad. Las complicaciones crónicas pueden afectar varios aparatos y sistemas, y un paciente puede presentar todos, algunos o ningún síntoma relacionados con las complicaciones de la DM (véase antes en este capítulo). Además, se debe buscar la presencia de comorbilidad relacionada con la diabetes (enfermedad cardiovascular, hipertensión, dislipidemia).

Exploración física

Además de efectuar una exploración física completa, se debe prestar especial atención a los aspectos de importancia en la diabetes como peso corporal o índice de masa corporal, exploración de la retina, presión arterial ortostática, exploración del pie, pulsos periféricos y lugares de inyección de insulina. La presión arterial que pasa de 130/80 mmHg en los individuos diabéticos se considera hipertensión. La exploración cuidadosa de las extremidades inferiores debe buscar indicios de neuropatía periférica, callos, micosis superficiales, afección ungueal y deformidades del pie, como dedos en martillo o en garra y pie de Charcot, con el fin de identificar los lugares de posible ulceración. La sensibilidad vibratoria (con un diapasón a 128 MHz en la base del dedo gordo del pie) y la capacidad de detectar el contacto con un monofilamento (de 5.07, 10 g) son útiles para detectar una neuropatía diabética moderadamente avanzada. Como en la diabetes son frecuentes los trastornos periodontales, también se deben explorar los dientes y las encías.

Clasificación de la DM en un paciente concreto

La etiología de la diabetes en un sujeto con enfermedad de comienzo reciente suele poder dilucidarse

mediante criterios clínicos. Los pacientes con DM de tipo 1 tienden a presentar las siguientes características: 1) comienzo de la enfermedad antes de los 30 años de edad; 2) hábito corporal delgado; 3) necesidad de insulina como tratamiento inicial; 4) propensión al desarrollo de cetoacidosis, y 5) aumento del riesgo de otros trastornos autoinmunitarios como enfermedad tiroidea autoinmunitaria, insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa y vitíligo. Por el contrario, las personas con DM de tipo 2 a menudo presentan los siguientes rasgos: 1) desarrollo de la diabetes después de los 30 años de edad; 2) habitualmente son obesas (80% son obesas, pero los ancianos pueden ser delgados); 3) tal vez no precisen de insulina al comienzo, y 4) pueden tener trastornos asociados como resistencia a la insulina, hipertensión, enfermedad cardiovascular, dislipidemia o síndrome del ovario poliquístico. En la DM de tipo 2, la resistencia a la insulina a menudo se asocia a obesidad abdominal (en contraposición con la obesidad de caderas y de muslos) e hipertrigliceridemia. Aunque la mayoría de los individuos con DM de tipo 2 diagnosticada son ancianos, la edad de diagnóstico parece estar disminuyendo en algunos grupos étnicos, y existe un notable incremento en niños y adolescentes con sobrepeso. Algunos sujetos portadores del fenotipo de la DM de tipo 2 experimentan DKA pero carecen de marcadores autoinmunitarios y pueden tratarse con hipoglucemiantes orales en vez de insulina. Por otra parte, algunos individuos (5 a 10% de los casos) con el aspecto fenotípico de la DM de tipo 2 no tienen deficiencia absoluta de insulina pero sí marcadores autoinmunitarios [anticuerpos contra células insulares (ICA) y contra la descarboxilasa de ácido glutámico (GAD)] que sugieren DM de tipo 1 (denominada *diabetes autoinmunitaria que no requiere insulina en el momento del diagnóstico* o *diabetes autoinmunitaria latente del adulto*). Estas personas tienen una probabilidad mucho más elevada de necesitar tratamiento con insulina dentro de los cinco años siguientes. Por tanto, a pesar de la clasificación revisada de la diabetes, sigue siendo difícil encuadrar de manera inequívoca a algunos pacientes. Los individuos que se desvían del perfil clínico de DM de tipo 1 o 2, o que tienen otros defectos asociados como sordera, insuficiencia exocrina pancreática y otros trastornos endocrinos, deben ser clasificados en función de ello (cuadro 323-1).

Valoración de laboratorio

El estudio de laboratorio debe evaluar en primer lugar si el paciente cumple los criterios diagnósticos de DM (cuadro 323-2) y después el grado de control glucémico (A1C, que se trata más adelante en este capítulo). Además de la valoración de laboratorio (analítica) habitual, se deben hacer pruebas de detección sistemática de procesos asociados a la DM (p. ej., oligoalbuminuria, dislipidemia, disfunción tiroidea). En los sujetos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular se deben hacer pruebas de detección sistemática de cardiopatía isquémica asintomática con las pruebas de esfuerzo (ergometrías) cardíacas apropiadas, si están indicadas.

La clasificación del tipo de DM no suele requerir la intervención del laboratorio. La insulina sérica o las determinaciones de péptido C no diferencian con claridad la DM de tipo 1 de la 2 en el momento del comienzo de la diabetes; un péptido C bajo simplemente confirma que el paciente necesita insulina. Por el contrario, muchos sujetos con DM de tipo 1 de comienzo reciente retienen alguna capacidad de producción de péptido C. La determinación de anticuerpos contra las células de los islotes en el momento del comienzo de la diabetes puede ser útil si el tipo no está claro con base en las características antes descritas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento a largo plazo

Principios generales

Los objetivos del tratamiento de la DM de tipo 1 o 2 son : 1) eliminar los síntomas relacionados con la hiperglucemia, 2) reducir o eliminar las complicaciones de microangiopatía o macroangiopatía a largo plazo y 3) permitir al paciente un modo de vida tan normal como sea posible. Para lograr estos objetivos, el médico debe identificar una meta de control glucémico en cada paciente, dar a éste los recursos de educación y fármacos para lograr este nivel, y vigilar y tratar las complicaciones relacionadas con la DM. Los síntomas de la diabetes suelen resolverse cuando la glucosa plasmática es <11.1 mmol/L (200 mg/100 ml), y por tanto la mayor parte del tratamiento de la enfermedad se centra en lograr el segundo y tercer objetivos.

La atención del paciente con diabetes de tipo 1 o 2 requiere un equipo interdisciplinario. Para el éxito de este equipo es fundamental la participación del paciente, sus aportaciones y su entusiasmo, todos ellos esenciales para un tratamiento óptimo de la diabetes. Los miembros del equipo de salud incluyen el médico de atención primaria, el endocrinólogo o diabetólogo, o ambos, un educador en diabetes diplomado y un especialista en nutrición. Además, cuando surgen las complicaciones de la diabetes son fundamentales subespecialistas con experiencia en las complicaciones de la enfermedad (como neurólogos, nefrólogos, cirujanos vasculares, cardiólogos, oftalmólogos y podólogos).

Los diferentes enfoques de la atención de la diabetes reciben a veces diferentes denominaciones, como insulinoterapia intensiva, control glucémico intensivo y "control estricto". Sin embargo, en este capítulo se utilizará el término *atención integral de la diabetes* para resaltar el hecho de que el tratamiento óptimo de la enfermedad implica algo más que el control de la glucosa plasmática. Aunque el control de la glucemia es fundamental en el tratamiento óptimo de la diabetes, la atención integral tanto del tipo 1 como del tipo 2 debe detectar y tratar las complicaciones específicas de la enfermedad y modificar los factores de riesgo de las enfermedades asociadas a la DM. Además de los aspectos físicos de la DM, pueden tener también un impacto en la asistencia de esta enfermedad otros de tipo social, familiar, económico, cultural y laboral.

Educación del paciente sobre dm, nutrición y ejercicio

El paciente con DM de tipo 1 o 2 debe recibir educación sobre nutrición, ejercicio, atención a la diabetes durante otras enfermedades y medicamentos que disminuyen la glucosa plasmática. Además de mejorar el cumplimiento, la educación del paciente permite a los diabéticos asumir mayores cuotas de responsabilidad en su autocuidado. La educación del paciente debe concebirse como un proceso continuado en el tiempo con visitas regulares de refuerzo, y *no* como algo que termina después de una o dos consultas con una enfermera educadora o un especialista en nutrición.

Educación diabetológica

El educador en diabetes es un profesional de la salud (enfermera, dietista o farmacéutico) con cualidades especializadas en educación de pacientes, diplomado en educación diabetológica (p. ej., de la American Association of Diabetes Educators). Entre los temas importantes para la asistencia óptima de la diabetes se encuentran autovigilancia de la glucosa en sangre, vigilancia de las cetonas urinarias (DM de tipo 1), administración de insulina,

guías de referencia para el tratamiento de la diabetes durante enfermedades concurrentes, tratamiento de la hipoglucemia, cuidado de los pies y la piel, asistencia de la diabetes antes del ejercicio, durante éste y una vez terminado, y actividades que modifican los factores de riesgo.

Nutrición

Terapia nutricional médica (*medical nutrition therapy*, MNT) es un término empleado por la ADA para describir la coordinación óptima del consumo calórico con otros aspectos del tratamiento de la diabetes (insulina, ejercicio, adelgazamiento). Históricamente, la nutrición ha impuesto dietas restrictivas y complicadas. Las costumbres actuales han cambiado en gran medida, aunque muchos pacientes y profesionales sanitarios siguen viendo la dieta diabética como monolítica y estática. Por ejemplo, en el caso de los diabéticos de tipo 2 la MNT actual incluye alimentos con sacarosa y trata de modificar otros factores de riesgo como hiperlipidemia e hipertensión, en lugar de centrarse exclusivamente en la pérdida de peso. Como otros aspectos del tratamiento de la diabetes, la MNT debe adaptarse para lograr los objetivos de cada paciente. Además, la educación en MNT es un componente importante de la atención integral de la diabetes y debe reforzarse a través de la educación regular del paciente. En general, los componentes de la MNT son similares en las diabetes de tipo 1 y 2 (cuadro 323-8).

Cuadro 323-8. Recomendaciones nutricionales para todas las personas diabéticas

• Proteínas para proporcionar casi 15 a 20% de kcal/día (alrededor de 10% en quienes experimentan nefropatía)
• Grasas saturadas para proporcionar <10% de las kcal/día (<7% para quienes tienen LDL elevadas)
• Grasas poliinsaturadas para proporcionar casi 10% de las kcal; evitar los ácidos grasos insaturados trans
• 60 a 70% de las calorías repartidas entre carbohidratos y grasas monoinsaturadas, con base en las necesidades médicas y la tolerancia; no tiene tanta importancia el índice glucémico de los alimentos
• Es aceptable emplear endulzantes calóricos, incluso sacarosa
• Fibra (20 a 35 g/día) y sodio (≤3 000 mg/día) según lo recomendado para la población general sana
• Ingestión de colesterol ≤300 mg/día
• Se aplican a quienes sufren diabetes las mismas precauciones sobre el consumo de alcohol que para la población general. El alcohol puede incrementar el riesgo de hipoglucemia y, por este motivo, debe tomarse con alimentos.

Nota: LDL, lipoproteínas de baja densidad.

Fuente: Adaptado de R Farkas-Hirch, *Intensive Diabetes Management*, Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1998; y American Diabetes Association: Diabetes Care 25:S1, 2002.

El objetivo de la MNT en el diabético de tipo 1 es coordinar y acompañar el aporte calórico, tanto en el tiempo como en la cantidad, con la cantidad apropiada de insulina. La MNT y la autovigilancia de la glucosa se deben integrar en la diabetes de tipo 1 para definir el régimen óptimo de insulina. La MNT debe ser lo suficientemente flexible para permitir el ejercicio, y la pauta de insulina debe permitir desviaciones en el aporte calórico. Un componente importante de la MNT en la diabetes de tipo 1 es reducir al mínimo el aumento de peso que a menudo acompaña al tratamiento intensivo.

Los objetivos de la MNT en la diabetes de tipo 2 son ligeramente distintos y abordan la prevalencia mucho mayor de factores de riesgo y de enfermedad cardiovascular (hipertensión, dislipidemia, obesidad) en esta población. La mayoría de estos individuos son obesos, y se sigue aconsejando encarecidamente la pérdida de peso, que debe continuar siendo un objetivo importante. El tratamiento médico de la obesidad es un campo que está evolucionando rápidamente y se trata en el capítulo 64. Las dietas hipocalóricas y la pérdida discreta de peso con frecuencia provocan un descenso rápido e impresionante de la glucosa en individuos con DM de tipo 2 de nuevo inicio. Sin embargo, numerosos estudios documentan que es rara la pérdida de peso a largo plazo. Por tanto, la MNT actual en la diabetes de tipo 2 debe hacer hincapié en reducción discreta de las calorías, decremento del consumo de

grasas, aumento de la actividad física y descenso de la hiperlipidemia y la hipertensión. El aumento del consumo de fibra soluble dietética puede mejorar el control de la glucemia en los diabéticos de tipo 2.

Ejercicio

El ejercicio tiene múltiples beneficios, entre ellos descenso del riesgo cardiovascular, decremento de la presión arterial, conservación de la masa muscular, reducción de la grasa corporal y pérdida de peso. Tanto en los diabéticos de tipo 1 como en los de tipo 2, el ejercicio también resulta útil para disminuir la glucosa plasmática (durante el ejercicio y después de él) y aumentar la sensibilidad a la insulina.

A pesar de los beneficios que produce, el ejercicio plantea desafíos a los individuos que experimentan DM porque carecen de los mecanismos glucorreguladores normales (la insulina disminuye y el glucagon aumenta durante el ejercicio). El músculo esquelético es un lugar importante de consumo de combustible metabólico en reposo, y con el aumento de la actividad muscular durante el ejercicio aerobio enérgico las necesidades de combustible aumentan mucho. Los diabéticos de tipo 1 son propensos tanto a la hiperglucemia como a la hipoglucemia durante el ejercicio, dependiendo de las concentraciones de glucosa plasmática previas al ejercicio, los valores de insulina circulante y el nivel de catecolaminas inducido por el ejercicio. Si el valor de insulina es demasiado bajo, el incremento de las catecolaminas puede aumentar excesivamente la glucosa plasmática, promover la formación de cetonas y, posiblemente, provocar cetoacidosis. Por el contrario, cuando las concentraciones de insulina circulante son excesivas, esta hiperinsulinemia relativa puede disminuir la producción hepática de glucosa (reducir la glucogenólisis, disminuir la gluconeogénesis) y aumentar la penetración de glucosa en el músculo, provocando hipoglucemia.

Para evitar la hiperglucemia o la hipoglucemia inducidas por el ejercicio, los diabéticos de tipo 1 deben: 1) controlar la glucosa sanguínea antes, durante y después de ejercitarse; 2) retrasar el ejercicio si la glucemia es >14 mmol/L (250 mg/100 ml), <5.5 mmol/L (100 mg/100 ml) o si existen cuerpos cetónicos; 3) vigilar la concentración de glucosa en sangre durante el ejercicio e ingerir carbohidratos para prevenir la hipoglucemia; 4) disminuir las dosis de insulina (basándose en la experiencia previa) antes del ejercicio e inyectarse la insulina en una zona que no realice ejercicio; 5) aprender a conocer las respuestas individuales de la glucosa a los diferentes tipos de ejercicio y aumentar la toma de alimentos hasta 24 h después de éste, dependiendo de su intensidad y duración. En los diabéticos de tipo 2 las hipoglucemias relacionadas con el ejercicio son menos frecuentes, pero pueden darse tanto en sujetos tratados con insulina como en los que reciben sulfonilureas.

Como las enfermedades cardiovasculares asintomáticas se presentan a menor edad tanto en la DM de tipo 1 como en la de tipo 2, puede estar justificado efectuar mediciones formales de la tolerancia al ejercicio de los individuos diabéticos con cualquiera de las siguientes características: edad mayor de 35 años, duración de la diabetes de más de 15 años (DM de tipo 1) o de 10 años (DM de tipo 2), complicaciones microvasculares de la DM (retinopatía, oligoalbuminuria o nefropatía), enfermedad arterial periférica, otros factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria o neuropatía vegetativa. La retinopatía proliferativa no tratada es una contraindicación relativa del ejercicio vigoroso, puesto que podrían producirse hemorragia hacia el cuerpo vítreo y desprendimiento de retina.

Vigilancia del grado de control de la glucemia

La vigilancia óptima del control de la glucemia implica la realización de determinaciones de la glucosa plasmática por el paciente y la valoración del control a largo plazo por el médico (determinación de la A1C y revisión de las mediciones de glucosa realizadas por el paciente). Estas determinaciones son complementarias: las realizadas por el paciente proporcionan una panorámica del control glucémico a corto plazo, mientras que la A1C refleja el control medio de la glucemia a lo largo de los dos o tres meses previos.

Autovigilancia de la glucosa sanguínea

La autovigilancia de la glucosa sanguínea (*self-monitoring of blood glucose*, SMBG) es la norma de la atención de la diabetes y permite al paciente controlar su glucemia en cualquier momento. En la SMBG basta una pequeña gota de

sangre y una reacción enzimática fácil de detectar para medir la glucosa plasmática capilar. Se cuenta con varios dispositivos que miden de manera precisa la glucosa en sangre obtenida mediante pinchazo de la punta de un dedo; son menos dignos de confianza otros sitios de punción (p. ej., el antebrazo). Combinando las determinaciones de glucosa con la historia dietética, las variaciones de la medicación y los antecedentes de ejercicio, el médico y el paciente pueden mejorar el programa de tratamiento.

Se debe individualizar la frecuencia de la SMBG adaptándola a los objetivos del tratamiento. Los diabéticos de tipo 1 deben medir su glucosa plasmática entre cuatro y ocho veces al día para calcular y seleccionar los bolos de insulina de acción corta de las comidas y modificar las dosis de insulina de acción prolongada. La mayoría de los diabéticos de tipo 2 requieren determinaciones menos frecuentes, si bien no se ha determinado con precisión la frecuencia óptima de autovigilancia. Los diabéticos de tipo 2 tratados con agentes orales deben emplear la autovigilancia como método para evaluar la eficacia de su medicación y dieta. Como los valores de glucosa plasmática varían menos en estos sujetos, pueden bastar una o dos determinaciones (o menos). Los diabéticos de tipo 2 tratados con insulina deben realizar la autovigilancia más a menudo que los que reciben agentes orales. El análisis de la glucosa en orina no ofrece una valoración precisa del control de la glucemia.

Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA), de Estados Unidos, aprobó dos dispositivos para vigilar la glucemia. El Glucowatch utiliza la iontoforesis para determinar la glucosa en el líquido intestinal, mientras que el Minimed emplea un catéter subcutáneo permanente para valorar la glucosa en el líquido intersticial. Ambos dispositivos usan oxidasa de glucosa inmovilizada para generar electrones en respuesta a la variación de los valores de glucosa. Aunque la experiencia clínica con estos dispositivos es limitada, funcionan bien en los ensayos clínicos y aportan información útil a corto plazo sobre las variaciones de la glucosa; además, aumentan la capacidad de detectar episodios de hipoglucemia. Aún no se utilizan de manera sistemática estos dispositivos para el tratamiento de la diabetes.

Las cetonas son indicadores de cetoacidosis diabética incipiente, y deben medirse en los individuos con DM de tipo 1 cuando su concentración sanguínea de glucosa pasa de manera sostenida de 16.7 mmol/L (300 mg/100 ml), durante una enfermedad concurrente, o cuando experimentan síntomas como náuseas, vómitos o dolor abdominal. Se prefiere la medición de β-hidroxibutirato sobre las pruebas basadas en el nitroprusiato, que miden sólo acetoacetato y acetona.

Valoración del control de la glucemia a largo plazo

La determinación de la glucohemoglobina es el método habitual de evaluación del control glucémico. Cuando la glucosa plasmática está sistemáticamente elevada, aumenta la glucosilación no enzimática de la hemoglobina; esta alteración refleja la historia de la glucemia en los dos o tres meses previos, porque la supervivencia media de los hematíes es de 120 días. Existen numerosos métodos analíticos de determinación de las diferentes formas de glucohemoglobina, y hay considerables variaciones entre los métodos. Como las determinaciones de glucohemoglobina se suelen comparar con determinaciones previas, es fundamental que los resultados sean comparables. Dependiendo del método de determinación de la A1C, las hemoglobinopatías, la anemia hemolítica y la uremia pueden interferir en los resultados.

La glucohemoglobina o la A1C deben medirse en todos los diabéticos durante su valoración inicial y como parte de la atención integral. Como parámetro fundamental de las complicaciones de la diabetes, la A1C debería reflejar, hasta cierto punto, las mediciones a corto plazo de la autovigilancia. Las dos determinaciones son complementarias, porque las enfermedades intercurrentes pueden afectar las determinaciones de la autovigilancia pero no la A1C. De manera similar, la hiperglucemia posprandial y nocturna puede no ser detectada por la SMBG de la glucosa plasmática capilar en ayunas y preprandial, pero se reflejará en la A1C. En estudios estandarizados, el valor de la hemoglobina A1C se aproxima a los siguientes valores de la glucosa plasmática: una A1C de 6% equivale a 7.5 mmol/L (135 mg/100 ml);

una de 7%, a 9.5 mmol/L (170 mg/100 ml); de 8%, a 11.5 mmol/L (205 mg/100 ml); etcétera. [Un aumento de 1% en la A1C equivale a uno de 2.0 mmol/L (35 mg/100 ml) en la concentración media de glucosa.] Para los pacientes que logran su concentración deseada de glucosa, la ADA recomienda medir la A1C dos veces al año. Se justifican las determinaciones más frecuentes (cada tres meses) cuando el control de la glucemia no es el adecuado, cuando ha cambiado el tratamiento y en la mayor parte de los pacientes con DM de tipo 1. El grado de glucosilación de otras proteínas, como la albúmina, se ha utilizado como alternativa al control glucémico cuando la A1C es imprecisa (anemia hemolítica, hemoglobinopatías). La determinación de fructosamina (que emplea albúmina) refleja el estado de la glucemia en las dos semanas previas. Los enunciados de consenso actuales no defienden el empleo de determinaciones alternativas de control glucémico, pues no se dispone de estudios que indiquen si estas determinaciones predicen con precisión las complicaciones diabéticas.

Tratamiento

FIJACIÓN DE UN OBJETIVO DE CONTROL GLUCÉMICO

Como las complicaciones de la diabetes están relacionadas con el control glucémico, la normoglucemia o una glucemia casi normal es el objetivo, a menudo esquivo, de control en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, resulta extremadamente difícil normalizar la glucosa plasmática durante períodos prolongados, como demostró el DCCT. Sin importar el grado de hiperglucemia, la mejora del control glucémico disminuirá el riesgo de complicaciones diabéticas (fig. 323-8).

El objetivo de control glucémico (reflejado por la A1C) se debe individualizar, y el profesional de la salud debe establecer las metas del tratamiento junto con el paciente después de considerar varios aspectos médicos, sociales y del modo de vida. Los factores importantes que se deben tener en cuenta son edad del paciente, su capacidad de comprender y poner en práctica un tratamiento complejo, presencia de otras enfermedades o tratamientos que puedan alterar la respuesta al tratamiento, modo de vida y ocupación (p. ej., las posibles consecuencias de sufrir una hipoglucemia en el trabajo) y nivel de apoyo por parte de la familia y los amigos.

La ADA ha establecido unas propuestas de objetivos de glucemia basándose en la premisa de que el control glucémico predice el desarrollo de las complicaciones relacionadas con la diabetes. En general, el objetivo de A1C debe ser <7% (cuadro 323-9). Otros grupos de consenso (como la Veterans Administration) han sugerido que los objetivos de A1C deben tener en cuenta la esperanza de vida del paciente en el momento del diagnóstico y la presencia de complicaciones microangiopáticas. Estas recomendaciones tratan de equilibrar los costes económicos y personales con los beneficios esperados (disminución de los gastos en salud, abatimiento de la morbilidad). Una limitación de este enfoque es que resulta difícil saber cuándo se produce el inicio de la hiperglucemia en la diabetes de tipo 2, y que es probable que sea anterior al diagnóstico.

Cuadro 323-9. Objetivos ideales para el control de la glucemia[a]

Índice	Objetivo
Glucosa plasmática preprandial, mmol/L (mg/100 ml)	5.0–7.2 (90-130)
Glucosa plasmática posprandial máxima, mmol/L (mg/100 ml)	<10 (<180)
Hemoglobina A1C, %	<7

[a] Los valores de glucosa plasmática son 10 a 15% más elevados que los valores en sangre entera. El límite superior de la hemoglobina A1C de referencia es de 6.0% (media de 5.0%, con desviación estándar de 0.5%). Estos objetivos deben individualizarse para cada paciente y deben tomar en cuenta la edad y otros problemas médicos del individuo.

Fuente: Adaptado de American Diabetes Association, 2003.

DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

Consideraciones generales

En el cuadro 323-9 se resumen las recomendaciones de la ADA en cuanto a las metas de glucemia en ayunas y al acostarse y de A1C. El objetivo es diseñar y poner en marcha pautas de insulinoterapia que imiten la secreción fisiológica de insulina. Dado que los diabéticos de tipo 1 carecen de producción endógena de ésta, la administración de insulina basal exógena es esencial para regular la degradación de glucógeno, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis. De manera similar, el tratamiento sustitutivo con insulina posprandial debe ser adecuado para la ingestión de carbohidratos y promover un empleo y almacenamiento normales de la glucosa.

Tratamiento intensivo

El tratamiento intensivo de la diabetes tiene como finalidad lograr la euglucemia o una glucemia casi normal. Este criterio requiere múltiples recursos, entre ellos educación profunda y sostenida del paciente, registro preciso de las mediciones de la glucosa plasmática y la alimentación del individuo y régimen de insulina variable que equipare la ingestión de glucosa con la dosis de insulina. Los regímenes de insulina suelen consistir en muchos componentes, múltiples inyecciones al día (*multiple daily injections*, MDI) o dispositivos de administración intravenosa de esta hormona exógena (cada uno de éstos se considera más adelante en este capítulo).

Los beneficios del tratamiento intensivo de la diabetes y la mejoría del control glucémico comprenden disminución de las complicaciones microangiopáticas de la diabetes y posible retraso o decremento de las complicaciones macroangiopáticas. Desde el punto de vista psicológico, el paciente experimenta un mayor control sobre su diabetes y a menudo nota un aumento de su sensación de bienestar, una mayor flexibilidad en el horario y la composición de las comidas, y la capacidad de modificar la dosis de insulina con el ejercicio. Además, el tratamiento intensivo de la diabetes se aconseja encarecidamente en los pacientes con DM de tipo 1 recién diagnosticada porque puede prolongar el período de producción de péptido C, lo que suele redundar en un mejor control glucémico y en un riesgo reducido de hipoglucemia grave.

Aunque los beneficios del tratamiento intensivo son impresionantes, su coste personal y económico es considerable y no es adecuado en todos los individuos. En el cuadro 323-10 se enumeran las circunstancias en que se debe valorar seriamente la realización de un tratamiento intensivo.

Cuadro 323-10. Indicaciones para el tratamiento intensivo de la diabetes
• Adultos por lo demás sanos con diabetes de tipo 1 o tipo 2 (adolescentes y niños mayores seleccionados)
• Intento terapéutico de evitar o disminuir las complicaciones microangiopáticas
• Todas las embarazadas diabéticas; todas las mujeres diabéticas que planean un embarazo
• Tratamiento de la diabetes lábil
• Disponibilidad de profesionales sanitarios con la experiencia adecuada
• Pacientes que han sido sometidos a trasplante renal por nefropatía diabética

Fuente: Adaptado de R Farkas-Hirsch: *Intensive Diabetes Management*, Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1998.

Preparados de insulina

Los preparados actuales de insulina son producidos por tecnología de DNA recombinante y su secuencia de aminoácidos es la de la insulina humana o sus variantes. Ya no se emplean insulinas de origen animal (de bovino o de cerdo). La insulina humana se ha formulado con propiedades farmacocinéticas características para imitar la secreción fisiológica de la hormona. (cuadro 323-11). En Estados Unidos toda la insulina se formula como U-100 (100 U/ml), mientras que en algunos otros países está disponible en otras unidades (p. ej., U-40 = 40 U/ml). Un preparado de insulina de acción corta, la insulina lispro, es un análogo de insulina en el que los aminoácidos 28 y 29 (lisina y prolina) en la insulina las cadenas B están invertidas por tecnología de DNA recombinante. Otro análogo de la insulina con propiedades semejantes a las de la lispro es la insulina aspart. Estos análogos de la insulina tienen plena actividad biológica pero menor tendencia a la agregación subcutánea, con lo cual su absorción y el

comienzo de su acción son más rápidos y la duración de ésta es más corta. Estas características son especialmente ventajosas para el entrenamiento en la inyección de insulina y para la acción cuando la glucemia se eleve después de las comidas. La duración más corta de la acción parece ir acompañada de un descenso del número de episodios de hipoglucemia, fundamentalmente porque el declive de la acción de la lispro parece corresponder mejor con el descenso de la glucosa plasmática después de una comida. La insulina glargina es una forma humana biosintética de acción prolongada que difiere de la insulina normal en que la asparagina está sustituida por glicina en el sitio 21, y se han añadido dos residuos de arginina en el extremo C terminal de la cadena B. Cuando se compara con la insulina NPH, el comienzo de la acción de la insulina glargina es más tardío, la duración de la acción más prolongada (aproximadamente 24 h) y no existe un pico pronunciado. En un ensayo clínico realizado con insulina glargina se describió una menor incidencia de hipoglucemia, especialmente por la noche, cuando se comparaba con NPH. En la actualidad se desarrollan otros análogos de insulina.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15983312]

Cuadro 323-11. Farmacocinética de los preparados de insulina

	Tiempo de acción		
Preparado	**Iniciación, h**	**Máximo, h**	**Duración efectiva, h**
De acción breve			
Lispro	<0.25	0.5-1.5	3-4
Insulina aspart	<0.25	0.5-1.5	3-4
Regular	0.5-1.0	2-3	3-6
De acción intermedia			
NPH	2-4	6-10	10-16
Lenta	3-4	6-12	12-18
De acción prolongada			
Ultralenta	6-10	10-16	18-20
Glargina	4	— [a]	24
Combinaciones			
75/25-75% protamina lispro, 25% lispro	0.5-1	Doble	10-14
70/30-70% NPH, 30% regular	0.5-1	Doble	10-16
50/50-50%, NPH, 50% regular	0.5-1	Doble	10-16

[a] La glargina tiene pico de actividad mínimo.

Fuente: Adaptado de JS Skyler, *Therapy of Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.

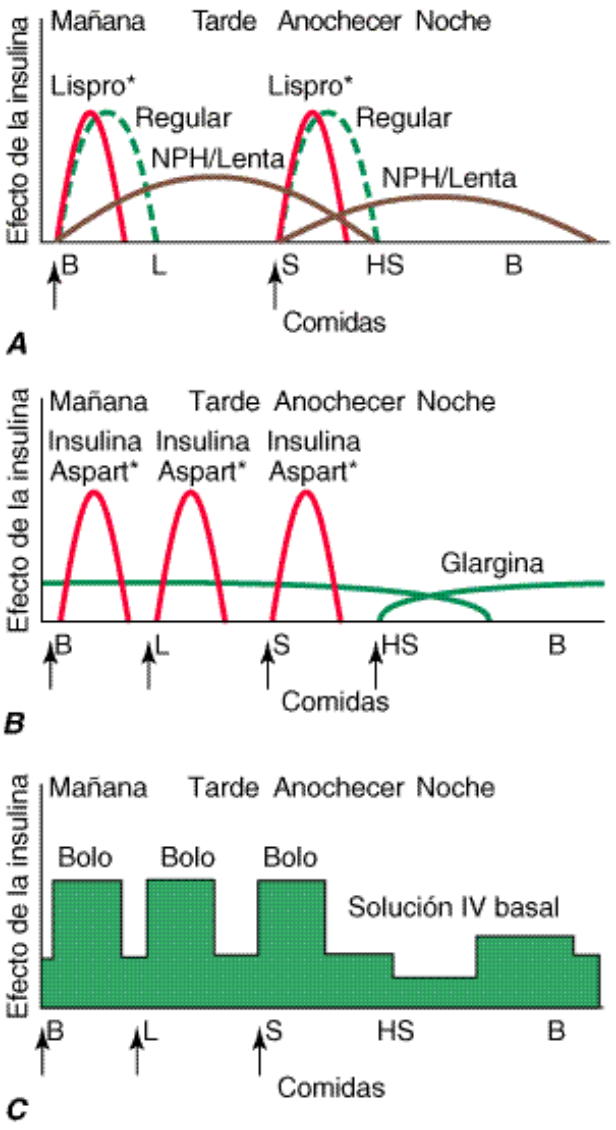
Las necesidades basales de insulina se satisfacen con preparados de insulina de acción intermedia (NPH o lenta) o prolongada (ultralenta o glargina). Éstos suelen combinarse con una insulina de acción corta en un intento de imitar la secreción fisiológica de insulina con las comidas. Aunque es una práctica frecuente mezclar preparados de acción intermedia y corta, esta mezcla puede modificar el perfil de absorción de la insulina (especialmente de las insulinas de acción corta). Por ejemplo, la absorción de la insulina regular se retrasa cuando se mezcla incluso en períodos breves (inferiores a 5 min) con insulina lenta o ultralenta, pero no cuando se mezcla con insulina NPH. La absorción de la insulina lispro se retrasa cuando se mezcla con la NPH, pero no con la ultralenta. La insulina glargina no debe mezclarse con otras insulinas, y no es estable a la temperatura ambiental. La miscibilidad de las insulinas humanas regular y NPH permite elaborar combinaciones de estos tipos de la hormona que contienen 70% de la

NPH y 30% de la regular (70/30) o las mismas proporciones de ambas (50/50). Estas combinaciones de insulinas son más cómodas para el paciente, pero permiten ajustar sólo un componente del preparado. La alteración de la absorción de la insulina cuando el paciente hace una mezcla de diferentes preparados de insulina no debe desanimarlo a efectuar estas combinaciones. Sin embargo, es necesario que se sujete a las siguientes reglas: 1) mezclar los diferentes preparados de insulina en la misma jeringa inmediatamente antes de su inyección (inyectar la mezcla obtenida dentro de los 2 min siguientes), 2) no guardar la mezcla obtenida y 3) obedecer las mismas instrucciones en cuanto a mezcla y administración de las insulinas mezcladas a fin de estandarizar la reacción fisiológica a ellas. Se dispone de varios preparados de insulina en forma de "bolígrafo", que pueden ser más cómodos para el paciente.

Regímenes de insulina

En la figura 323-13 se presentan ejemplos de diversos regímenes de insulina que pueden utilizarse para tratar la DM de tipo 1. Aunque los perfiles de insulina se ilustran como curvas "suaves", hay variaciones considerables de un paciente a otro en cuanto al nivel máximo y la duración. En todos los regímenes, las insulinas de acciones intermedia o prolongada (NPH, lenta, ultralenta o glargina) ofrecen las concentraciones basales necesarias, en tanto que los tipos regular, aspart y lispro proporcionan la insulina prandial. Las insulinas lispro y aspart deben inyectarse inmediatamente antes o inmediatamente después de una comida; la insulina regular se administra 30 a 45 min antes de una comida.

FIGURA 323-13.



Regímenes de insulina representativos para el tratamiento de la diabetes. En cada una de las gráficas, el eje y indica la magnitud del efecto de la insulina, y el eje x, la hora del día. B, desayuno (*breakfast*); L, almuerzo (*lunch*); S, comida principal (*supper*); HS, hora de dormir (*bedtime*); CSII, administración subcutánea continua de insulina. *Puede emplearse insulina lispro o aspart. El momento de la inyección de la insulina se ilustra con una flecha vertical. Se indica el tipo de insulina arriba de cada curva. A. Inyección de dos dosis de insulina de acción intermedia (NPH o lenta) y de insulina de acción breve (lispro, insulina aspart o regular). Sólo se emplea un preparado de insulina de acción breve. B. Régimen insulínico de componentes múltiples consistentes en una inyección de glargina a la hora de dormir para ofrecer cobertura basal de insulina y tres inyecciones de lispro o insulina aspart a fin de brindar cobertura para cada una de las comidas. C. Se ilustra la administración de insulina mediante un dispositivo especial con la insulina basal y una inyección rápida en cada comida. Se disminuye la tasa de insulina basal durante la tarde y se aumenta ligeramente antes de despertar el paciente por la mañana. (Adaptado de *Intensive Diabetes Management, 2d ed, R Farkas-Hirsch [ed]. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1998.*)

Un inconveniente de los regímenes actuales de insulina es que ésta penetra inmediatamente en la circulación general, mientras que la insulina endógena se segrega en el sistema venoso porta. Por tanto, la insulina exógena expone al hígado a dosis infrafisiológicas de insulina. Ninguna dosificación de insulina reproduce con precisión el patrón secretor del islote pancreático. Sin embargo, las pautas más fisiológicas entrañan un mayor número de inyecciones, mayor dependencia de las insulinas de acción corta y determinaciones más frecuentes de glucosa plasmática capilar. En general, los diabéticos de tipo 1 requieren 0.5 a 1.0 U de insulina/kg/día repartida en varias dosis. Las pautas iniciales de dosificación de la insulina deben ser conservadoras; aproximadamente 40 a 50% de la insulina se debe administrar como glucemia basal. Una única inyección diaria de insulina no constituye un tratamiento adecuado en la DM de tipo 1.

Un régimen de insulinoterapia empleado a menudo consta de dos inyecciones diarias de una insulina intermedia (NPH o lenta) mezclada con una insulina de acción corta antes del desayuno y de la cena (fig. 323-13A). Estas pautas suelen prescribir dos tercios de la dosis diaria total de insulina por la mañana (aproximadamente dos tercios en forma de insulina de acción intermedia y un tercio como insulina de acción corta) y un tercio antes de la cena (alrededor de la mitad como insulina de acción intermedia y la mitad de acción corta). El inconveniente de este régimen es que obliga al paciente a un horario rígido, tanto en lo que se refiere a la actividad diaria como al horario de comidas. Aunque es simple y eficaz en cuanto a prevenir la hiperglucemia grave, en la mayor parte de los diabéticos de tipo 1 no logra una glucemia similar a la normal. Además, si el patrón o la composición de las comidas se modifican, o se incrementa la actividad física, puede producirse hiperglucemia o hipoglucemia. Si se traslada la dosis de insulina intermedia de la cena al momento de acostarse se puede evitar la hipoglucemia nocturna y proporcionar más insulina para la elevación de la glucosa de primera hora de la mañana (el llamado "fenómeno del amanecer"). En estas pautas la dosis de insulina se debe ajustar en función de los resultados de la autovigilancia conforme a los siguientes supuestos generales: 1) la glucosa en ayunas es determinada fundamentalmente por la dosis de insulina intermedia de la tarde anterior; 2) la glucemia de antes de la comida depende de la dosis de insulina de acción corta de la mañana; 3) la glucemia de antes de la cena depende de la insulina intermedia de la mañana, y 4) la glucemia al acostarse depende de la insulina rápida de antes de la cena.

Los regímenes de insulina de múltiples componentes aluden a la combinación de insulina basal, insulina preprandial de acción corta y variaciones en la insulina de acción corta para adaptarse a los resultados de la autovigilancia frecuente, la ingestión de comida prevista y la actividad física. A veces se denominan también regímenes de múltiples inyecciones diarias (MDI); estas pautas ofrecen al paciente la máxima flexibilidad en cuanto a modo de vida y la mayor posibilidad de lograr casi la normoglucemia. Un régimen de esta clase, que se ilustra en la figura 323-13B , consiste en administrar insulinas regular y glargina a la hora de acostarse e insulinas lispro o aspart preprandiales. Las dosis de las insulinas lispro y aspart se basan en algoritmos individualizados que integran la glucosa preprandial y la ingestión esperada de carbohidratos. Un régimen alternativo consiste en administrar dos dosis iguales de insulina ultralenta (desayuno y comida de la tarde, con separación de 10 a 12 h entre una y

otra) e insulina lispro o aspart preprandiales. Otro régimen alternativo de insulina de componentes múltiples consiste en administrar insulina intermedia a la hora de acostarse, una dosis pequeña de insulina intermedia en el momento del desayuno (20 a 30% de la dosis para la hora de acostarse) e insulina de acción lenta preprandial. Existen numerosas variaciones de estos regímenes que se pueden ajustar de manera óptima para cada paciente específico. Es absolutamente esencial que el paciente se mida por sí mismo la glucosa (cuatro a ocho veces al día) cuando recibe estos tipos de regímenes de insulina.

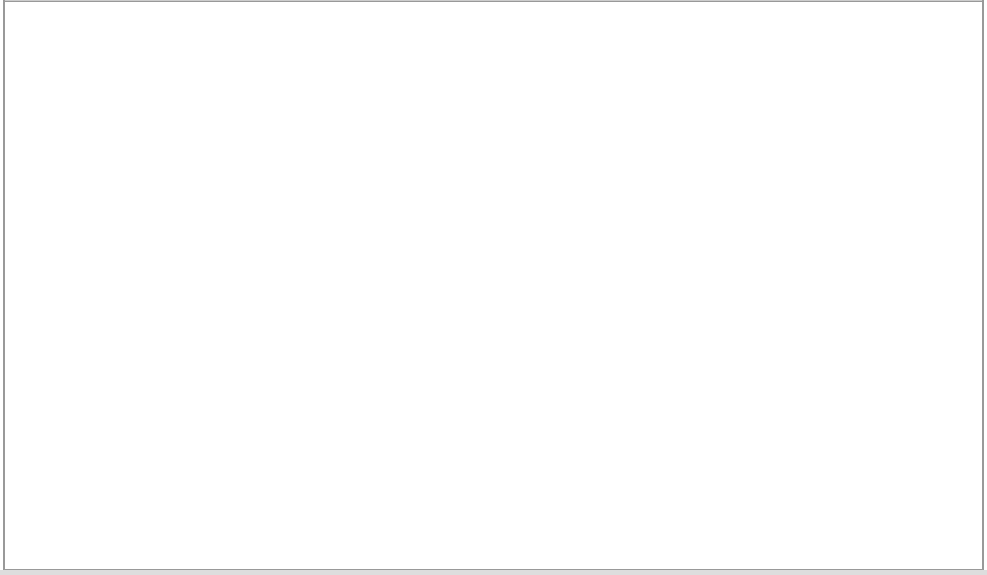
Otra pauta de múltiples componentes de insulina es la infusión subcutánea continua de insulina (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII) (fig. 323-13C). En la actualidad se dispone de dispositivos sofisticados de inyección de insulina que pueden suministrar con precisión dosis pequeñas (de microlitros por hora). Por ejemplo, se pueden programar múltiples velocidades basales de infusión para 1) adaptarse a las necesidades nocturnas y diurnas de insulina; 2) modificar la velocidad de infusión durante el ejercicio, o 3) seleccionar diferentes formas de onda de infusión de insulina. Se administra insulina preprandial ("bolo") mediante el dispositivo de infusión siguiendo las instrucciones del paciente, que sigue algoritmos individualizados los cuales tienen en cuenta la glucosa plasmática preprandial y la ingestión anticipada de hidratos de carbono. Estos dispositivos requieren un profesional de la salud con considerable experiencia en dispositivos de infusión de insulina e interacciones frecuentes con el equipo de tratamiento de la diabetes. Los dispositivos de infusión de insulina plantean retos singulares, como las infecciones en el lugar de infusión, la hiperglucemia no explicada porque se obtura el dispositivo, y la cetoacidosis diabética si se desconecta la bomba. Como la mayoría de los médicos emplean lispro en la CSII, la vida media extremadamente corta de esta insulina produce con rapidez un déficit de insulina si se interrumpe el suministro. Para la seguridad en el empleo de los dispositivos de infusión es esencial el adiestramiento meticuloso de los pacientes sobre el funcionamiento de la bomba y la autovigilancia frecuente.

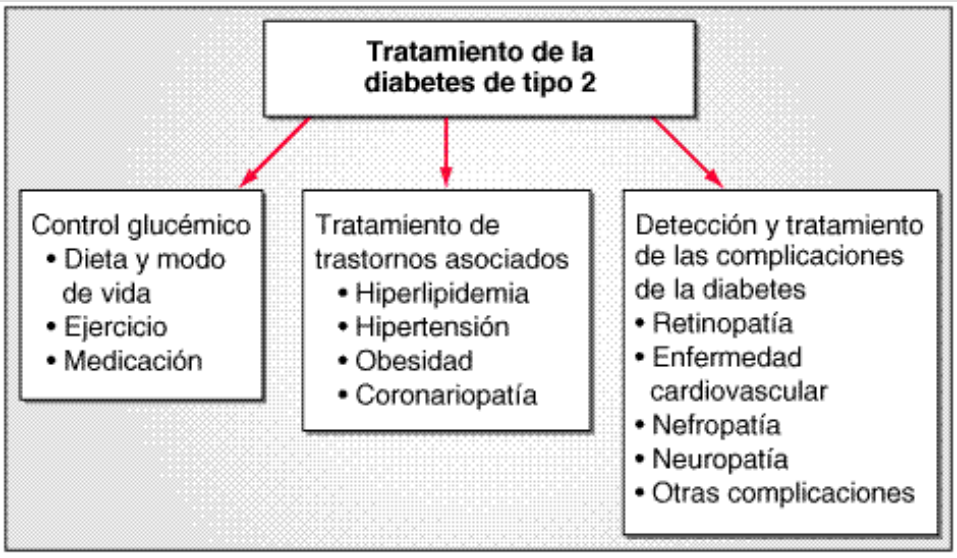
DIABETES MELLITUS DE TIPO 2

Consideraciones generales

Los objetivos del tratamiento en la diabetes de tipo 2 son similares a los del tipo 1. Aunque el control glucémico suele dominar el tratamiento del diabético de tipo 1, la atención del paciente de tipo 2 debe prestar atención también al tratamiento de los trastornos asociados con este tipo de diabetes (obesidad, hipertensión, dislipidemia, patología cardiovascular) y a la detección y el tratamiento de las complicaciones específicas de la diabetes (fig. 323-14). Hasta 20 a 50% de los sujetos recién diagnosticados con diabetes de tipo 2 pueden presentar complicaciones específicas de este trastorno. Tiene importancia capital la reducción del riesgo cardiovascular, porque ésta es la primera causa de muerte en estos pacientes.

FIGURA 323-14.





Elementos esenciales de la atención integral de la diabetes de tipo 2.

El tratamiento de la diabetes debe empezar por la terapia nutricional médica (MNT, tratada anteriormente en este capítulo). También se debe instaurar un programa de ejercicio para aumentar la sensibilidad a la insulina y fomentar la pérdida de peso. Una vez instaurada la MNT e incrementada la actividad física, se debe reevaluar el control glucémico; si no se logra el objetivo de glucemia del paciente transcurridas tres o cuatro semanas de MNT, está indicado el tratamiento farmacológico. Los enfoques farmacológicos del tratamiento de la diabetes de tipo 2 comprenden tanto antidiabéticos orales como insulina; la mayoría de los médicos y pacientes prefieren empezar por los antidiabéticos orales. Cualquier tratamiento que mejore el control de la glucemia reduce la "toxicidad de la glucosa" sobre las células insulares y mejora la secreción endógena de insulina. Sin embargo, la DM de tipo 2 es un trastorno progresivo que requiere, en última instancia, múltiples agentes terapéuticos y a menudo insulina.

Antidiabéticos

Los avances en el tratamiento de la DM de tipo 2 han generado entusiasmo considerable por antidiabéticos (hipoglucemiantes) administrados por vía oral cuyo objetivo son diferentes procesos fisiopatológicos de la diabetes de tipo 2. Con base en su mecanismo de acción, los antidiabéticos orales se dividen en fármacos que aumentan la secreción de insulina, que disminuyen la producción de glucosa o que aumentan la sensibilidad a la glucosa (cuadro 323-12). Los antidiabéticos orales (con la excepción de los inhibidores de la glucosidasa alfa) son ineficaces en la diabetes de tipo 1 y no se deben emplear para el control de la glucosa en sujetos gravemente enfermos con diabetes de tipo 2. A veces la insulina es el antidiabético inicial.

Cuadro 323-12. Tratamientos orales reductores de la glucosa para la diabetes del tipo 2

	Mecanismo de acción	Ejemplos	Reducción esperada en la A1C, %	Ventajas específicas del agente	Desventajas específicas del agente	Contraindicaciones
Secretagogos de la insulina	↑ Insulina		1-2			
Sulfonilureas		Véase cuadro 323-13		Disminuye la glucemia en ayunas	Hipoglucemia, pérdida de peso, hiperinsulinemia	Enfermedad renal o hepática
No sulfonilureas		Véase cuadro 323-13		Inicio rápido de la acción, descenso posprandial de la glucosa	Hipoglucemia	Enfermedad renal o hepática

Biguanidas	↓ Producción hepática de glucosa, pérdida de peso, ↑ utilización de glucosa, ↓ resistencia a la insulina	Metformina	1-2	Pérdida de peso, mejoría de los valores de lípidos, no producen hipoglucemia	Acidosis láctica, diarrea, náuseas	Creatinina sérica >1.5 mg/100 ml (varones), >1.4 mg/ 100 ml (mujeres), estudios con contraste radiográfico, pacientes graves, acidosis
Inhibidores de la glucosidasa alfa	↓ Absorción de glucosa	Acarbosa, miglitol	0.5-1.0	No hay riesgo de hipoglucemia	Flatulencia, ↑ pruebas de la función hepática	Enfermedad renal o hepática
Tiazolidinadionas	↓ Resistencia a la insulina, ↑ utilización de glucosa	Rosiglitazona, pioglitazona	1-2	↓ Necesidades de insulina y sulfonilureas, ↓ triglicéridos	Necesidad de vigilancia hepática frecuente por peligro de lesión idiosincrásica del hígado (véase el texto)	Enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca congestiva
Tratamiento médico nutricional y actividad física	↓ Resistencia a la insulina	Dieta baja en calorías y grasas, ejercicio	1-2	Otros beneficios para la salud	Obediencia difícil, pocos buenos resultados a largo plazo	

Nota: A1C, hemoglobina A1C.

Cuadro 323-13. Características de los agentes que incrementan la producción de insulina

Nombre genérico	Intervalos posológicos diarios aprobados, mg	Duración de la acción, h	Depuración
Sulfonilureas: primera generación			
Clorpropamida	100-500	>48	Renal
Tolazamida	100-1 000	12-24	Hepática, renal
Tolbutamida	500-3 000	6-12	Hepática
Sulfonilureas: segunda generación			
Glimepirida	1-8	24	Hepática, renal
Glipizida	2.5-40	12-18	Hepática
Glipizida (liberación extendida)	5-10	24	Hepática
Glibenclamida	1.25-20	12-24	Hepática, renal
Glibenclamida micronizada	0.75-12	12-24	Hepática, renal
No sulfonilureas			
Repaglinida	0.5-16	2-6	Hepática
Nateglinida	180-360	2-4	Renal

Fuente: Adaptado de BR Zimmerman (ed): *Medical Management of Type 2 Diabetes*, 4th ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1998.

SECRETAGOGOS DE INSULINA

Los secretagogos de insulina estimulan la secreción de ésta a través de la interacción con el canal de potasio sensible a trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) de la célula beta (fig. 323-1). Estos fármacos son más eficaces en los diabéticos de tipo 2 de comienzo relativamente reciente (menos de cinco años), que tienen una producción endógena residual de insulina y tendencia a la obesidad. En dosis máximas, las sulfonilureas de primera generación tienen potencia similar a las de la segunda generación, pero vida media más prolongada, mayor incidencia de hipoglucemia, e interacciones farmacológicas más frecuentes (cuadro 323-13). Por tanto, suelen preferirse en general las sulfonilureas de segunda generación. Una ventaja del inicio más rápido de la acción es una mejor cobertura del ascenso posprandial de la glucosa, pero la vida media más corta de estos fármacos hace necesaria más de una dosis al día. Las sulfonilureas reducen tanto la glucosa en ayunas como la posprandial, y el tratamiento se debe iniciar con dosis bajas, aumentándolo a intervalos de una o dos semanas con base en la autovigilancia. En general, las sulfonilureas aumentan la insulina de manera inmediata y por tanto deben tomarse poco antes de las comidas; con el tratamiento crónico, la liberación de insulina es más prolongada. La replaglinida no es una sulfonilurea pero también interactúa con el canal de potasio sensible a ATP. A causa de su breve vida media, suele administrarse con cada comida o inmediatamente antes, para reducir las oscilaciones de la glucosa relacionadas con las tomas de alimento.

Los secretagogos de insulina se toleran bien en general; sin embargo, todos ellos tienen el potencial de provocar hipoglucemia profunda y persistente, en especial en ancianos. La hipoglucemia suele estar relacionada con retraso en las comidas, aumento de la toma de alimentos, ingestión de alcohol o insuficiencia renal. Los individuos que ingieren una sobredosis de estos fármacos experimentan una hipoglucemia prolongada y grave y deben ser vigilados estrechamente en el hospital (cap. 324). La mayoría de las sulfonilureas se metabolizan en el hígado a compuestos que se eliminan por el riñón. Por tanto, no es aconsejable su empleo en pacientes con disfunción hepática o renal importante. El aumento de peso, un efecto secundario del tratamiento con sulfonilureas, es el resultado del incremento de las concentraciones de insulina y del mejor control glucémico. Algunas sulfonilureas tienen inter-acciones importantes con otros fármacos como alcohol, warfarina, aspirina, ketoconazol, inhibidores de la glucosidasa alfa y fluconazol. A pesar de las preocupaciones que existían en el pasado respecto a que las sulfonilureas podían aumentar el riesgo cardiovascular, ensayos clínicos recientes han refutado esta afirmación.

BIGUANIDAS

La metformina es representativa de esta clase de fármacos. Reduce la producción hepática de glucosa a través de un mecanismo no determinado y puede mejorar ligeramente la utilización periférica de ese azúcar (cuadro 323-12). Reduce asimismo la glucosa plasmática y la insulina en ayunas, mejora el perfil lipídico y promueve una discreta pérdida de peso. La dosis inicial de 500 mg una o dos veces al día puede incrementarse a 1 000 mg dos veces al día. Existe en el mercado una presentación de liberación prolongada y fórmula combinada con glibenclamida y glipizida. Dados su comienzo de acción relativamente lento y los síntomas digestivos que se producen con las dosis superiores, se debe ir incrementando la dosis cada dos o tres semanas con base en las mediciones de SMBG. El principal efecto tóxico de la metformina, la acidosis metabólica, se puede evitar seleccionando cuidadosamente a los pacientes. La metformina no se debe emplear en pacientes con insuficiencia renal [creatinina sérica >133 μmol/L (1.5 mg/100 ml) en varones o >124 μmol/L (1.4 mg/100 ml) en mujeres, con corrección para considerar la edad], cualquier forma de acidosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía o hipoxia grave. La metformina debe suspenderse en los pacientes gravemente enfermos, en quienes no toleren la vía oral y en quienes reciben material de contraste radiográfico. Se debe emplear insulina hasta poder reiniciar la metformina. Aunque en general se tolera bien, algunos individuos experimentan efectos secundarios digestivos (diarrea, anorexia, náuseas, sabor metálico), que se pueden reducir al mínimo aumentando la dosis de manera gradual.

INHIBIDORES DE LA GLUCOSIDASA ALFA

Los inhibidores de la glucosidasa alfa (acarbosa y miglitol) reducen la hiperglucemia posprandial retrasando la

absorción de glucosa; no afectan a la utilización de glucosa ni a la secreción de insulina (cuadro 323-12). La hiperglucemia posprandial, secundaria al trastorno de la eliminación hepática y periférica de la glucosa, contribuye de forma significativa al estado hiperglucémico en la diabetes de tipo 2. Estos fármacos, tomados inmediatamente antes de cada comida, reducen la absorción de glucosa inhibiendo la enzima que desdobla los oligosacáridos en azúcares simples en la luz intestinal. El tratamiento se debe iniciar con una dosis baja (25 mg de acarbosa o de miglitol) con la comida de la tarde aumentándolo a una dosis máxima a lo largo de semanas o meses (50 a 100 mg de acarbosa o 50 mg de miglitol en cada comida). Los principales efectos secundarios (diarrea, flatulencia, distensión abdominal) están relacionados con el aumento de la llegada de oligosacáridos al intestino grueso y se pueden disminuir hasta cierto punto con un incremento gradual de la dosis. Los inhibidores de la glucosidasa alfa pueden aumentar los niveles de sulfonilureas e incrementar la incidencia de hipoglucemia. Se debe tratar de evitar el tratamiento simultáneo con resinas fijadoras de ácidos biliares y antiácidos. Estos agentes no se deben utilizar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, gastroparesia o una creatinina sérica superior a 177 μmol/L (2.0 mg/100 ml). Este grupo de fármacos no es tan potente como los demás para disminuir la A1C, pero es única para disminuir la elevación de la glucemia posprandial, incluso en los diabéticos de tipo 1. Si la hipoglucemia ocurre mientras se están tomando estos agentes, el paciente deberá recibir glucosa porque estarán retardadas la degradación y la absorción de los carbohidratos complejos.

TIAZOLIDINADIONAS

Las tiazolidinadionas reducen la resistencia a la insulina. Estos fármacos se fijan al receptor nuclear PPAR-γ (receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma [*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*]). El receptor PPAR-γ se encuentra a sus máximas concentraciones en los adipocitos, pero se expresa a concentraciones más bajas en muchos otros tejidos. Los agonistas de este receptor promueven la diferenciación del adipocito y pueden reducir de manera indirecta la resistencia a la insulina al incrementar la captación y el almacenamiento de ácidos grasos (cuadro 323-12). Las concentraciones de insulina circulante disminuyen cuando se administran tiazolidinadionas, lo que indica reducción de la resistencia a esa hormona. Aunque no se han realizado comparaciones directas, las dos tiazolidinadionas disponibles en la actualidad perecen tener eficacia semejante; el intervalo terapéutico para la pioglitazona es de 15 a 45 mg/día en una sola dosis, y el de la rosiglitazona, de 2 a 8 mg/día en una sola toma o repartidos en dos dosis. Se encuentra en investigación la capacidad de las tiazolidinadionas de influir en otros aspectos del síndrome de resistencia a la insulina.

El prototipo de esta clase de fármacos, la troglitazona, se retiró del mercado de Estados Unidos luego de que hubo informes de hepatotoxicidad y relación con una reacción hepática idiosincrásica que culminaba en ocasiones en insuficiencia hepática. Aunque rosiglitazona y pioglitazona no parecen inducir las anomalías hepáticas que se observan con la troglitazona, la FDA recomienda efectuar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, y a intervalos regulares después (cada dos meses durante el primer año y luego de manera periódica). Las tiazolidinadionas elevan ligeramente los valores de LDL y HDL y disminuyen los de triglicéridos en 10 a 15% cuando se administran en una sola dosis al día, pero no se ha podido definir la importancia de estos cambios. La administración de tiazolidinadionas se acompaña de aumento menor de peso (1 a 2 kg), una pequeña reducción del hematócrito y un incremento ligero del volumen plasmático. No se ve afectada la función cardíaca en quienes las reciben, pero puede ocurrir insuficiencia cardíaca congestiva con edema periférico, y es más frecuente en los individuos tratados con insulina. Están contraindicadas en las personas que experimentan insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca congestiva (de la clase III o IV). Se ha demostrado que las tiazolidinadionas inducen la ovulación en mujeres premenopáusicas que padecen síndrome de ovario poliquístico. Es necesario advertir a las mujeres sobre los riesgos del embarazo con las tiazolidinadionas, puesto que no se ha establecido la seguridad de estos fármacos durante la gestación.

INSULINOTERAPIA EN LA DIABETES DE TIPO 2

Se debe considerar la insulina como tratamiento inicial en la diabetes de tipo 2, sobre todo en sujetos delgados o en los que han sufrido una pérdida de peso intensa, en personas con nefropatía o hepatopatía de base, que impiden el empleo de antidiabéticos orales, y en las personas hospitalizadas por enfermedad aguda. La insulinoterapia termina siendo necesaria en un porcentaje sustancial de diabéticos de tipo 2 por la naturaleza progresiva del trastorno y el déficit relativo de insulina que se desarrolla en los diabéticos de larga evolución.

Como prosigue la secreción endógena de insulina y ésta puede ofrecer aún cierta cobertura de la ingesta calórica durante las comidas, la administración de insulina exógena suele iniciarse con una dosis única de preparados insulínicos de acción intermedia o de acción prolongada (0.3 a 0.4 U/kg/día) administrados antes del desayuno (insulinas NPH, lenta o ultralenta) o inmediatamente antes de acostarse (insulinas NPH, lenta, ultralenta o glargina). Como la hiperglucemia en ayunas y la producción hepática incrementada de glucosa son aspectos prominentes de los diabéticos de tipo 2, en los estudios clínicos la insulina administrada a la hora de dormir ha tenido más eficacia que la dosis matutina única. Algunos médicos prefieren una dosis inicial fija relativamente baja de insulina de acción intermedia (unas 15 a 20 U por la mañana y 5 a 10 U al acostarse) para evitar la hipoglucemia. A continuación podrá ajustarse la posología de la insulina en incrementos de 10% con base en los resultados de las valoraciones de glucosa realizadas por el propio paciente. Puede emplearse la insulina intermedia tanto matutina como de la hora de dormir en combinación con agentes orales reductores de la glucosa (biguanidas, inhibidores de la glucosidasa alfa o tiazolidinadionas).

ELECCIÓN DEL AGENTE HIPOGLUCEMIANTE INICIAL

El valor de hiperglucemia identificado debe influir en la decisión del tratamiento inicial. Si se supone que se ha logrado un beneficio máximo de la terapia nutricional médica (MNT) y del aumento de la actividad física, los pacientes con hiperglucemia leve a moderada [glucosa plasmática en ayunas <11.1 a 13.9 mmol/L (200 a 250 mg/100 ml)] suelen reaccionar bien a un solo agente hipoglucemiante oral. Quienes experimentan hiperglucemia más grave [glucosa plasmática en ayunas >13.9 mmol/L (250 mg/100 ml)] pueden reaccionar de manera parcial, pero es poco probable que logren la normoglucemia con monoterapia oral. Puede aplicarse un criterio escalonado que consiste en empezar con un solo agente y añadir otro para lograr la glucemia deseada (véase "Tratamiento combinado con antidiabéticos", más adelante en este capítulo). Se puede utilizar insulina como agente terapéutico inicial en los individuos que experimentan hiperglucemia grave [glucosa plasmática en ayunas >13.9 a 16.7 mmol/L (250 a 300 mg/100 ml)]. Este criterio se basa en la suposición de que el control más rápido de la glucemia reducirá la "toxicidad de la glucosa" para las células insulares, mejorará la secreción de insulina endógena y posiblemente permitirá que los agentes hipoglucemiantes orales sean más eficaces. Si sucede así, podrá interrumpirse la administración de insulina.

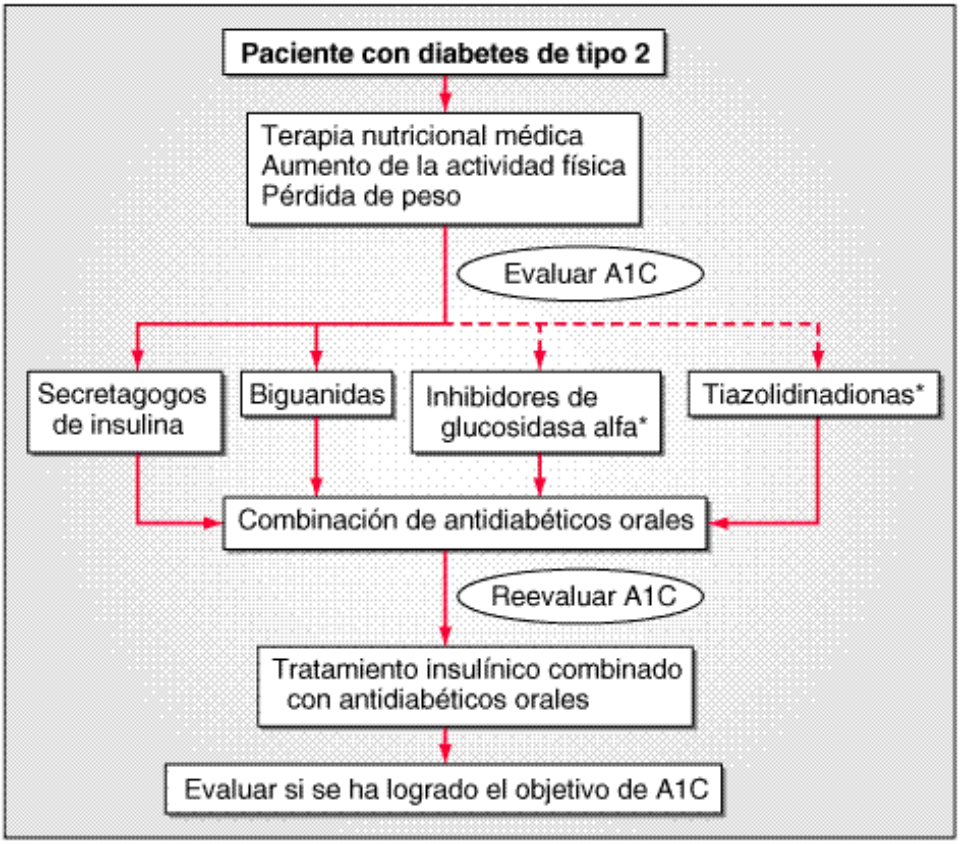
Secretagogos de insulina, biguanidas, inhibidores de la glucosidasa alfa, tiazolidinadionas e insulina están aprobados como monoterapia de la diabetes de tipo 2. Aunque cada grupo de antidiabéticos orales tiene ventajas y desventajas peculiares, son válidas ciertas generalizaciones: 1) los secretagogos de insulina, biguanidas y tiazolidinadionas mejoran el control de la glucemia en un grado similar (reducción de la A1C de 1 a 2%) y son más eficaces que los inhibidores de la glucosidasa alfa; 2) suponiendo un grado similar de mejoría de la glucemia, no se ha demostrado que un grupo de fármacos concreto tenga ventajas, y cualquier tratamiento que mejore el control de la glucemia es beneficioso; 3) los segretagogos de insulina y los inhibidores de la glucosidasa alfa comienzan a disminuir la glucemia de inmediato, mientras que los efectos hipoglucemiantes de biguanidas y tiazolidinadionas se retrasan varias semanas o meses; 4) no todos los fármacos son eficaces en los pacientes con diabetes de tipo 2 (fracaso primario); 5) biguanidas, inhibidores de la glucosidasa alfa y tiazolidinadionas no provocan hipoglucemia directamente, y 6) la mayoría de los pacientes terminarán por necesitar más de un grupo de antidiabéticos orales, lo que refleja la naturaleza progresiva de la diabetes de tipo 2.

La experiencia clínica acumulada con sulfonilureas y metformina es considerable, porque han estado disponibles

durante varios decenios. Se supone que los inhibidores de la glucosidasa alfa y las tiazolidinadionas, que son grupos más recientes de antidiabéticos orales, reducirán las complicaciones relacionadas con la diabetes mejorando el control glucémico, pero no se dispone de datos a largo plazo. Las tiazolidinadionas son atractivas desde el punto de vista teórico porque afrontan una anomalía fundamental de la diabetes de tipo 2, la resistencia a la insulina. Sin embargo, en la actualidad son más costosas que los otros tipos de antidiabéticos y requieren vigilancia de la función hepática.

Un algoritmo razonable de tratamiento inicial propone una sulfonil-urea o la metformina como régimen inicial por su eficacia, su perfil conocido de efectos secundarios y su coste relativamente bajo (fig. 323-14). La metformina tiene las ventajas de promover una ligera pérdida de peso, disminuir los valores de insulina, mejorar el perfil lipídico y poseer una tasa menor de fracaso secundario. La metformina es el fármaco inicial preferido por muchos médicos para tratar al diabético obeso del tipo 2. Sin embargo, no se observan diferencias en la tasa de reacción o el grado de control de la glucemia cuando se compara la metformina con las sulfonilureas en estudios clínicos prospectivos de distribución al azar. Con base en los resultados de la SMBG y las mediciones de la hemoglobina A1C, la dosis de sulfonilurea o metformina debe incrementarse hasta que se logre el valor deseado de glucemia. Las tiazolidinadionas son agentes iniciales alternativos, pero mucho más costosos; los inhibidores de la glucosidasa alfa son los agentes menos potentes, y no se consideran recomendables para monoterapia (fig. 323-15).

FIGURA 323-15.



Tratamiento de la glucemia en la diabetes de tipo 2. Véase análisis en el texto. *Véase en el texto el uso en monoterapia. La línea discontinua indica que se prefiere el tratamiento inicial con biguanidas o secretagogos de insulina, pero no con inhibidores de glucosidasa alfa o tiazolidinadionas. A1C, hemoglobina A1C.

Alrededor de una tercera parte de los individuos satisfarán el valor deseado de glucemia después de recibir una sulfonilurea o metformina en monoterapia. Cerca de 25% de los diabéticos no reaccionarán a estas dos clases de fármacos; si sucede así, deberá interrumpirse la administración de los agentes mencionados. Algunos pacientes reaccionan a un agente, pero no a otro. Los individuos restantes tratados con sulfonilureas o metformina solas presentarán alguna mejoría del control de su glucemia pero no alcanzarán el valor deseado de ésta, por lo que

deberán considerarse candidatos al tratamiento combinado.

Tratamiento COMBINADO CON ANTIDIABÉTICOS

En la diabetes de tipo 2 resultan eficaces varias combinaciones de fármacos, y su dosificación es la misma que cuando se emplean por separado. Como los mecanismos de acción del primer y segundo fármacos son diferentes, su efecto suele ser aditivo. Son pautas de uso frecuente: 1) un secretagogo de insulina con metformina o tiazolidinadiona, 2) sulfonilurea con un inhibidor de la glucosidasa alfa y 3) insulina con metformina o una tiazolidinadiona. También es eficaz y complementaria la combinación de metformina y una tiazolidinadiona. Si no se logra un control adecuado con dos antidiabéticos orales, se puede añadir, en pasos sucesivos, insulina en el momento de acostarse o un tercer fármaco por vía oral. Sin embargo, no se dispone de experiencia a largo plazo con ninguna combinación triple, y la experiencia con combinaciones de dos fármacos es relativamente limitada.

Una vez que la diabetes de tipo 2 entra en la fase de déficit relativo de insulina (como se ve en la diabetes de larga evolución), se hace necesaria la insulina, lo que viene anunciado por un control glucémico inadecuado con uno o dos antidiabéticos orales. La insulina se puede emplear combinada con cualquiera de los antidiabéticos orales en los pacientes que no consiguen alcanzar su objetivo de glucemia. Por ejemplo, una dosis única de insulina de acción intermedia o prolongada en el momento de acostarse resulta eficaz combinada con metformina. A medida que fracasa más la producción de insulina endógena, son necesarias pautas de múltiples inyecciones de insulina de acción intermedia y rápida para controlar las oscilaciones de la glucemia posprandial. Estas pautas combinadas son idénticas a las combinaciones de insulina intermedia, prolongada y rápida tratadas en la diabetes de tipo 1. Como la hiperglucemia de la diabetes de tipo 2 tiende a ser más "estable", se pueden realizar incrementos de 10% cada dos o tres días empleando los resultados de la autovigilancia. La dosis diaria de insulina requerida puede llegar a ser elevada (1 a 2 U/kg/día) a medida que fracasa la producción de insulina endógena y persiste la resistencia a la insulina. En los pacientes que requieren más de 1 U/kg/día de insulina de acción intermedia se debe considerar el tratamiento combinado con metformina o una tiazolidinadiona. La adición de una tiazolidinadiona puede disminuir las necesidades de insulina en algunos individuos con diabetes de tipo 2, manteniendo o incluso mejorando el control de la glucemia.

En diabéticos de tipo 2 que no logran un control glucémico óptimo y que son capaces de realizarlo, el tratamiento intensivo de la diabetes constituye una opción terapéutica (cuadro 323-10). En un estudio reciente de la Veterans Administration se observó que el tratamiento intensivo no se acompaña de aumento de los efectos secundarios (hipoglucemia, aumento de peso) respecto al tratamiento ordinario con insulina. Todavía es objeto de controversia el efecto de los valores más elevados de insulina asociados al tratamiento intensivo sobre el pronóstico de las enfermedades que suelen acompañar a la diabetes de tipo 2 (enfermedad cardiovascular, hipertensión). En pacientes seleccionados con diabetes de tipo 2 las bombas de insulina mejoran el control de la glucemia y son bien toleradas.

Tratamientos novedosos

El trasplante de páncreas completo (que por lo común se realiza simultáneamente al trasplante renal) normaliza la tolerancia a la glucosa y constituye una opción terapéutica importante en la diabetes de tipo 1, pero requiere experiencia considerable y va acompañado de los efectos secundarios de la inmunodepresión. El trasplante de islotes pancreáticos ha estado plagado de dificultades para el aislamiento de los islotes y la supervivencia del injerto, pero los resultados han mejorado notablemente con los progresos de la inmunorregulación específica.

Los nuevos conocimientos sobre los mecanismos normales de la homeostasis de la glucosa se han traducido en tratamientos para la diabetes y sus complicaciones. Por ejemplo, el péptido 1 afín al glucagon, un potente secretagogo de insulina, puede ser eficaz en la diabetes de tipo 2. La insulina inhalada y otros análogos de insulina están en fase avanzada de ensayo clínico. La aminoguanidina, un inhibidor de la formación de

productos finales de glucosilación avanzada, y los inhibidores de la proteína cinasa C pueden disminuir las complicaciones de la diabetes mellitus. Las bombas de ciclo cerrado que inyectan la cantidad adecuada de insulina en respuesta a las concentraciones cambiantes de glucosa son potencialmente factibles ahora que se ha desarrollado la tecnología de vigilancia continua de la glucosa.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16230722]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Complicaciones del tratamiento de la diabetes mellitus

Como sucede con cualquier tratamiento, es necesario ponderar los beneficios de los esfuerzos del control de la glucemia contra los riesgos del tratamiento. Entre los efectos secundarios del tratamiento intensivo se encuentra aumento de la frecuencia de hipoglucemia grave, ganancia de peso, coste más alto y mayores exigencias para el paciente. En el DCCT, la calidad de vida fue muy similar en los grupos de tratamiento intensivo y ordinario. La complicación más grave de la terapéutica de la diabetes es la hipoglucemia (cap. 324). Ocurre aumento de peso con la mayor parte de los agentes terapéuticos (insulina, secretagogos de la insulina, tiazolidinadionas) que mejoran el control de la glucemia pero no así con otros (metformina e inhibidores de la glucosidasa alfa). Esto se debe a los efectos anabólicos de la insulina y la reducción de la glucosuria sin decremento correspondiente de la ingesta calórica. En el DCCT, los individuos que ganaron más peso presentaron aumentos del colesterol LDL y los triglicéridos, así como elevaciones de la presión arterial (sistólica y diastólica) en grado similar a los observados con diabetes de tipo 2 y resistencia a la insulina. Estos efectos podrían aumentar el riesgo cardiovascular en los pacientes sometidos a tratamiento intensivo. Como se mencionó antes, el mejor control glucémico en ocasiones se acompaña de un deterioro transitorio de la retinopatía y la neuropatía diabéticas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos constantes de la atención integral de la diabetes

La morbilidad y mortalidad de las complicaciones relacionadas con la diabetes pueden reducirse notablemente con procedimientos de vigilancia sistemáticos y oportunos (cuadro 323-14). Estos procedimientos de detección sistemática están indicados en todos los diabéticos, pero numerosos estudios han demostrado que la mayoría de ellos no reciben atención integral de la diabetes. Se debe practicar anualmente la detección sistemática de dislipidemia e hipertensión. Además de las medidas habituales de mantenimiento de la salud, los diabéticos deben recibir las vacunas contra neumococo y tétanos (en los intervalos recomendados) y la vacuna antigripal (anual). Como se mencionó con anterioridad, deberá considerarse la conveniencia de administrar aspirina a muchos pacientes con diabetes.

Cuadro 323-14. Directrices para la atención médica continua de los diabéticos

• Autovigilancia de la glucemia (frecuencia individualizada)
• Determinaciones de A1C (2 a 4 veces al año)
• Educación del paciente sobre tratamiento de la diabetes (anual)
• Terapia nutricional médica y educación nutricional (anual)
• Exploración ocular (anual)
• Exploración del pie (1 a 2 veces al año por el médico; diaria por el paciente)
• Prueba de detección de nefropatía diabética (anual; véase fig. 323-11)
• Medición de la presión arterial (trimestral)
• Perfil lipídico (anual)
• Inmunizaciones contra influenza y neumococo
• Considerar tratamiento antiplaquetario (véase el texto)

Nota: A1C, hemoglobina A1C.

Un optometrista u oftalmólogo calificado debe realizar una exploración ocular completa anual. Si se detectan anomalías, las subsiguientes valoración y tratamiento requieren un oftalmólogo experto en trastornos oculares del diabético. Como muchos diabéticos de tipo 2 han sufrido diabetes asintomática durante varios años antes del diagnóstico, un grupo de consenso de la ADA

recomienda el siguiente calendario de revisiones oftalmológicas: 1) los individuos cuya diabetes comienza antes de los 29 años de edad deben someterse a una exploración ocular inicial en los tres a cinco primeros años tras el diagnóstico; 2) en los pacientes cuya diabetes se inicia después de los 30 años se debe realizar la exploración ocular inicial en el momento del diagnóstico, y 3) en las diabéticas que consideran la posibilidad de iniciar un embarazo se debe realizar una exploración oftalmológica antes de la concepción y durante el primer trimestre.

La exploración anual del pie debe: 1) evaluar el flujo sanguíneo, la sensibilidad (prueba de monofilamento) y el cuidado de las uñas; 2) buscar la presencia de deformidades del pie, como dedos en martillo o en garra y pie de Charcot, y 3) identificar lugares de posible ulceración. Los callos y las deformidades ungueales deben ser tratados por un podólogo. Se debe desaconsejar a los pacientes el autocuidado de los problemas del pie, incluso los leves. La ADA recomienda la revisión visual de los pies en busca de problemas potenciales de éstos cada vez que se vea en consulta al paciente.

Se aconseja una determinación anual de microalbuminuria (razón albúmina:creatinina en orina marcada) en diabéticos tipo 1 o 2 que no presenten proteinuria en el análisis sistemático de orina (fig. 323-10). Si éste revela proteinuria, se debe cuantificar con la medición ordinaria. Si en el pasado no había proteinuria, la prueba de detección sistemática anual debe ser la de oligoalbuminuria. Las determinaciones habituales de proteinuria en orina no detectan valores bajos de excreción de albúmina. La detección sistemática debe empezar cinco años después del comienzo de la DM de tipo 1 y en el momento del inicio de la diabetes de tipo 2.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones especiales en la diabetes mellitus

Aspectos psicosociales

Como en cualquier enfermedad crónica y debilitante, el diabético se enfrenta a una serie de desafíos que afectan todos los aspectos de la vida diaria. El paciente debe aceptar que puede experimentar complicaciones relacionadas con la diabetes. Incluso realizando un esfuerzo considerable, el objetivo de la normoglucemia puede ser esquivo, y es posible que no sea fácil encontrar soluciones al empeoramiento del control de la glucemia. El paciente debe considerarse a sí mismo un miembro esencial del equipo de tratamiento, y no el objeto de los cuidados del equipo. El estrés emocional puede provocar alteración de la conducta, de modo que el sujeto deje de cumplir la dieta, el ejercicio o el régimen de tratamiento. Una posible consecuencia de esto es hiperglucemia o hipoglucemia. Parecen ser más frecuentes depresión y trastornos de la alimentación, entre ellos comilonas, bulimia y anorexia nerviosa en los individuos que experimentan DM de los tipos 1 y 2 (cap. 65).

Tratamiento del paciente hospitalizado

Virtualmente todas las subespecialidades médicas y quirúrgicas pueden participar en la asistencia de los pacientes diabéticos hospitalizados. La hiperglucemia, ya sea que ocurra en un individuo diabético comprobado o en alguien que no experimenta diabetes, es un posible factor de predicción de malos resultados en pacientes hospitalizados. Anestesia general, intervención quirúrgica y enfermedad concurrente incrementan las concentraciones de hormonas contrarreguladoras (cortisol, hormona del crecimiento, catecolaminas y glucagon), y las infecciones pueden dar por resultado resistencia a la insulina e hiperglucemia transitorias. Estos factores incrementan las necesidades de insulina al aumentar la producción de glucosa y trastornar su utilización, por lo que pueden empeorar el control de la glucemia. La enfermedad concurrente o el procedimiento quirúrgico pueden dar por resultado absorción variable de la insulina, y prevenir además que el paciente diabético coma normalmente, e incluso promover en él la hipoglucemia. Debe valorarse el control de la glucemia (con determinación de la hemoglobina A1C) y, si es posible, deberá optimizarse antes de la intervención quirúrgica. También es necesario valorar el estado de electrólitos, función renal y volumen intravascular. La prevalencia elevada de enfermedad cardiovascular asintomática en los diabéticos (de manera particular los de tipo 2) puede requerir valoración cardiovascular preoperatoria. El mantenimiento de una concentración casi normal de

glucosa con insulina redujo el riesgo de infección posoperatoria después de injerto de derivación arterial coronaria, y en un estudio redujo la morbilidad y la mortalidad en los pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos.

Las metas del tratamiento de la diabetes durante la hospitalización consisten en evitar la hipoglucemia y optimizar el control de la glucemia y la transición hacia el régimen terapéutico externo de control de la diabetes al que estaba sometido el paciente. El valor del control óptimo de la glucemia en el paciente hospitalizado es menor de 6.1 mmol/L (100 mg/100 ml, preprandial) y menor de 10 mmol/L (180 mg/100 ml, posprandial). La atención a cada etapa de este proceso requiere integrar la información sobre glucosa plasmática, régimen terapéutico de la diabetes y estado clínico del paciente. Por ejemplo, algunos procedimientos quirúrgicos en los que se recurre a las anestesias local o epidural pueden tener efectos mínimos sobre el control de la glucemia. Si el paciente está comiendo poco después del procedimiento y no hay trastorno de su programa ordinario de alimentación, solerá conservarse bien el control de la glucemia. Un "plan de alimentación consistente en cuanto a carbohidratos para tratar la diabetes" en los pacientes hospitalizados ofrece una cantidad semejante de carbohidratos para una comida determinada del día (pero no necesariamente la misma cantidad para el desayuno, la comida y la cena). La dieta del hospital debe ser diseñada por un nutriólogo; han dejado de emplearse términos como "dieta de la ADA" o "dieta baja en carbohidratos".

El médico que atiende a un diabético en el período perioperatorio, durante las infecciones o enfermedades físicas graves, o simplemente durante el ayuno para la realización de un procedimiento diagnóstico, debe vigilar estrechamente la glucosa plasmática, ajustar el régimen de tratamiento de la diabetes y, si es necesario, suministrar una infusión de glucosa. Se pueden emplear con buenos resultados diversas pautas de tratamiento (con insulina intravenosa o subcutánea). Los diabéticos de tipo 1 requieren la administración continua de insulina a fin de mantener los valores de insulina necesarios para prevenir la cetoacidosis. La prolongación de la cirugía o los retrasos en la sala de recuperación no son raros, y pueden provocar períodos de déficit de insulina. Incluso lapsos relativamente cortos sin insulina pueden provocar una DKA leve. Los diabéticos de tipo 1 sometidos a anestesia general o a cirugía, o que están gravemente enfermos, deben recibir insulina continua, sea a través de una infusión intravenosa o mediante la administración subcutánea de una dosis reducida de acción prolongada. No basta la insulina de acción corta.

Tratamiento perioperatorio

La insulina en goteo puede controlar eficazmente la glucemia en el perioperatorio y cuando el paciente es incapaz de tolerar nada por vía oral. En estas situaciones, la absorción de la insulina subcutánea puede variar debido a los cambios en el flujo sanguíneo. El médico debe considerar con cuidado la situación en la que se va a administrar la infusión de insulina, y evaluar si existe suficiente personal de apoyo para vigilar con frecuencia la glucosa plasmática y si están en condiciones de ajustar la velocidad de infusión, basándose en un algoritmo o consultando con el

médico. La velocidad inicial de infusión puede oscilar entre 0.5 y 5 U/h, dependiendo del grado de resistencia a la insulina y la situación clínica. Con base en las mediciones de la glucosa capilar cada hora, la tasa de administración intravenosa de insulina se ajusta para que la concentración plasmática de glucosa se conserve dentro de los límites óptimos. La administración de insulina se puede interrumpir de manera temporal si ocurre hipoglucemia, y reiniciarse a una tasa más baja una vez que la concentración de glucosa en plasma pasa de 5.6 mmol/L (100 mg/100 ml).

La administración de insulina es el método preferido para tratar a los diabéticos de tipo 1 durante el período perioperatorio o en los casos de enfermedad concurrente grave (0.5 a 1.0 U/h de insulina regular). Se aconseja sujetarse a algoritmos de administración de insulina desarrollados y puestos en práctica de manera conjunta por el personal de enfermería y médico. Si el procedimiento diagnóstico o quirúrgico es de corta duración y se realiza con anestesia local o regional, puede bastar una dosis reducida de insulina subcutánea de acción prolongada. Este enfoque facilita el retorno a la insulina de acción prolongada después de la realización del procedimiento. La dosis de insulina de acción prolongada se debe reducir un 30 a 40%, y se mantiene la insulina rápida o, de modo similar, se disminuye 30 a 40%. Se debe realizar una infusión de glucosa para evitar la hipoglucemia.

Los sujetos diabéticos de tipo 2 se pueden tratar mediante solución intravenosa de insulina regular a la dosis de 0.5 a 2 U/h o con una dosis reducida de insulina de acciones intermedia o prolongada por vía subcutánea complementada con la forma de acción breve de esta hormona. Se interrumpe la administración de agentes hipoglucemiantes orales en el momento del ingreso. Estos agentes orales carecen de utilidad para regular la glucosa plasmática en las situaciones clínicas en que están cambiando con rapidez las necesidades de insulina y la ingestión de glucosa. Más aún, estos agentes orales entrañan peligro si el paciente está ayunando (p. ej., hipoglucemia producida por sulfonilureas). Deberá interrumpirse la administración de metformina en los casos en que se va a administrar un medio de contraste radiográfico o si el paciente experimenta insuficiencia cardíaca congestiva grave, acidosis o función renal en declive.

Nutrición parenteral total

(véase también cap. 63) La nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN) aumenta mucho las necesidades de insulina. Además, los sujetos sin diabetes conocida previa pueden sufrir hiperglucemia durante la TPN y necesitar tratamiento con insulina. El método de elección para tratar la hiperglucemia es la infusión de insulina intravenosa, y la forma más eficaz de ajustar rápidamente la dosis de insulina requerida es empleando una infusión de insulina independiente. Una vez determinada la dosis total de insulina, se puede añadir ésta directamente al preparado de nutrición parenteral total o, de preferencia, administrarse como una solución intravenosa separada. A menudo los sujetos que se someten a nutrición parenteral total o nutrición enteral reciben sus cargas calóricas de manera continua y no a las "horas de comer"; como consecuencia, se hace necesario ajustar los regímenes de insulina.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides aumentan la resistencia a la insulina, disminuyen la utilización de glucosa, elevan la producción hepática de glucosa y trastornan la secreción de insulina. Estas variaciones provocan un empeoramiento del control glucémico en los diabéticos y pueden desencadenar diabetes en otros pacientes ("diabetes esteroidea"). Los efectos de los glucocorticoides sobre la homeostasis de la glucosa están relacionados con la dosis, suelen ser reversibles, y son más acusados en el período posprandial. Si la glucosa plasmática en ayunas está próxima a la normalidad, pueden bastar antidiabéticos orales (sulfonilureas y metformina) para reducir la hiperglucemia. Si la glucosa plasmática en ayunas es mayor de 11.1 mmol/L (200 mg/100 ml), los antidiabéticos orales no suelen ser eficaces y puede ser necesario el tratamiento con insulina. Es posible que se precise insulina de acción corta como suplemento de la de acción prolongada para controlar las oscilaciones posprandiales de la glucosa.

Cuestiones sobre reproducción

La capacidad reproductiva de los varones y las mujeres diabéticos parece ser normal. Los ciclos menstruales pueden asociarse a alteraciones del control de la glucemia en las diabéticas. El embarazo se acompaña de una acusada resistencia a la insulina; el aumento de las necesidades de ésta a menudo desencadena diabetes mellitus y motiva el diagnóstico de diabetes gravídica (*gestational diabetes mellitus*, GDM). La glucosa, que a niveles elevados resulta teratógena para el feto en desarrollo, atraviesa con facilidad la placenta, pero la insulina no. Por tanto, la hiperglucemia o la hipoglucemia en la circulación materna pueden estimular la secreción de insulina por el feto. Los efectos anabólicos y de crecimiento de la insulina son causa de macrosomía. La GDM es una complicación en alrededor de 4% de los embarazos en Estados Unidos. La incidencia de GDM es muy elevada en determinados grupos étnicos, como los afroestadounidenses y los hispanos, lo cual concuerda con el mayor riesgo de diabetes de tipo 2. Las recomendaciones actuales aconsejan hacer una prueba de detección sistemática de intolerancia a la glucosa en mujeres, entre las semanas 24 y 28 del embarazo, con alto riesgo de diabetes gravídica (25 años de edad o más; obesidad; antecedente familiar de diabetes; pertenencia a un grupo étnico como hispanos, amerindios, estadounidenses de origen asiático, afroestadounidenses o isleños del Pacífico). El tratamiento de la GDM es similar al de las diabéticas embarazadas y comprende dieta e insulina si persiste la hiperglucemia. No está aprobado el uso de antidiabéticos orales en el embarazo. Con las prácticas actuales, la morbilidad y mortalidad materna y fetal de la GDM no difieren de las de la población no diabética. Las embarazadas con GDM tienen elevado riesgo de padecer diabetes de tipo 2 en el futuro, y se deben hacer pruebas de detección sistemática periódicas. Después del alumbramiento es necesario reevaluar en la madre la homeostasis de la glucosa. La mayoría de las mujeres con GDM recuperan una tolerancia normal a la glucosa, pero algunas continúan con diabetes manifiesta o intolerancia a la glucosa. Además, los niños de madres con GDM parecen tener más riesgo de obesidad e intolerancia a la glucosa y tienen más riesgo de padecer diabetes a partir de las últimas fases de la adolescencia.

El embarazo en las diabéticas conocidas requiere planificación cuidadosa y cumplimiento estricto del tratamiento. El enfoque habitual en el caso de las diabéticas conocidas que planean quedar embarazadas es el tratamiento intensivo con normalización de la A1C. El período crítico de control de la glucemia es muy poco tiempo después de la concepción. El riesgo de malformaciones fetales aumenta cuatro a 10 veces en las mujeres que experimentan DM incontrolada en el momento de la concepción, y deberá conservarse la glucosa plasmática normal en el período previo a la concepción y durante todas las etapas del desarrollo de órganos del feto.

Dm lipodistrófica

La lipodistrofia, o pérdida de tejido adiposo subcutáneo, puede ser generalizada en determinados trastornos genéticos como el leprecaunismo. La lipodistrofia generalizada se asocia a resistencia intensa a la insulina y a menudo se acompaña de acantosis nigricans y dislipidemia. La lipodistrofia localizada asociada a las inyecciones de insulina se ha reducido considerablemente gracias al empleo de insulina humana.

Inhibidores de proteasa y lipodistrofia

Los inhibidores de proteasa empleados en el tratamiento de la infección por VIH (cap. 173) se han relacionado con acumulación de grasa centrípeta (en las regiones visceral y abdominal) y en la región dorsocervical, pérdida de grasa en las extremidades, disminución de la sensibilidad a la insulina (elevaciones de insulina en ayunas y decremento de la tolerancia a la glucosa en la prueba de sobrecarga intravenosa de este azúcar) y dislipidemia. Aunque muchas características del aspecto físico de estos sujetos son similares al síndrome de Cushing, no se han encontrado sistemáticamente alteraciones de la secreción de cortisol ni parecen ser la explicación de este aspecto. Sigue existiendo la posibilidad de que esté relacionado con la infección por el VIH a través de algún mecanismo aún no explicado, porque algunas características del síndrome se observaron antes de la introducción de los inhibidores de proteasa. No está claro el tratamiento de la lipodistrofia relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2002. Diabetes Care 27:51, 2004

Clement S et al: Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 27:553, 2004 [PMID: 14747243]

Kirpichnikov D et al: Metformin: An update. Ann Intern Med 137:25, 2002 [PMID: 12093242]

Knowler WC et al for the DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 346:393, 2002 [PMID: 11832527]

Saltiel AR, Kahn CR: Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature 414:799, 2001 [PMID: 11742412]

The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of the Diabetes Interventions and Complications Research Group: Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 287:2563, 2002

UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352:1998, 1998

Aiello LP et al: Diabetic retinopathy. Diabetes Care 21:143, 1998 [PMID: 9538986]

American Diabetes Association: *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1998

Arauz-Pacheco C et al: The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. Diabetes Care 25:134, 2002 [PMID: 11772914]

Beckman JA et al: Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 287:2570, 2002 [PMID: 12020339]

Boord JB et al: Practical management of diabetes in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 164:1763, 2001 [PMID: 11734423]

Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 414:813, 2001 [PMID: 11742414]

Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care. Diabetes Care 22:1354, 1999

Fajans SS et al: Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med 345:971, 2001 [PMID: 11575290]

Froguel P, Velho G: Genetic determinants of type 2 diabetes. Recent Prog Horm Res 56:91, 2001 [PMID: 11237227]

Garber AJ, Karlsson FO: Treatment of dyslipidemia in diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 30:999, 2001 [PMID: 11727408]

Inzucchi SE: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. JAMA 287:360, 2002 [PMID: 11790216]

Joshi N et al: Infections in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 341:1906, 1999 [PMID: 10601511]

Kahn SE: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 86:4047, 2001 [PMID: 11549624]

Ludwig DS: The glycemic index: Physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. JAMA 287:2414, 2002 [PMID: 11988062]

Ohkubo Y et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 28:103, 1995 [PMID: 7587918]

Reaven GM et al: Multiple CHD risk factors in type 2 diabetes: Beyond hyperglycemia. Diabetes Obes Metab 4:S13, 2002

Redondo MJ et al: Genetics of type 1A diabetes. Recent Prog Horm Res 56:69, 2001 [PMID: 11237226]

Remuzzi G et al: Nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 346:1145, 2002 [PMID: 11948275]

Shulman GI: Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest 106:171, 2000 [PMID: 10903330]

UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 352:854, 1998

———: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 317:708, 1999

van den Berghe G et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 345:1359, 2001

Yki-Jarvinen H: Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 24:758, 2001 [PMID: 11315844]

Zimmet P et al: Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 414:782, 2001 [PMID: 11742409]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hipoglucemia: introducción

La hipoglucemia es, más a menudo, resultado de la ingestión de fármacos empleados para tratar la diabetes mellitus o de otras sustancias, como el alcohol. Sin embargo, existen diversos trastornos, entre ellos insuficiencia orgánica en etapa terminal y septicemia, deficiencias endocrinas, grandes tumores mesenquimatosos, insulinomas y padecimientos metabólicos hereditarios que se caracterizan también por hipoglucemia (cuadro 324-1). La hipoglucemia se define en ocasiones como concentración plasmática de glucosa menor de 2.5 a 2.8 mmol/L (<45 a 50 mg/100 ml). Pero varían con amplitud los umbrales de la glucosa para los síntomas inducidos por la hipoglucemia y las reacciones fisiológicas, según el cuadro clínico. Por este motivo, un factor de importancia para establecer el diagnóstico de hipoglucemia es la *tríada de Whipple:* 1) los síntomas son compatibles con hipoglucemia; 2) la concentración plasmática de glucosa es baja, y 3) los síntomas se alivian después de elevar la glucosa plasmática. La hipoglucemia puede provocar una importante morbilidad y llegar a ser incluso letal si es grave o prolongada; se debe tomar en consideración en cualquier paciente que presente confusión, alteración del nivel de conciencia o convulsiones.

Cuadro 324-1. Causas de hipoglucemia

Fármacos
Especialmente insulina, sulfonilureas, etanol
Algunas veces, pentamidina, quinidina
Raramente, salicilatos, sulfamidas y otros
Enfermedades críticas
Insuficiencia hepática, renal o cardíaca
Septicemia
Caquexia e inanición
Deficiencias endocrinas
Cortisol, hormona del crecimiento
Glucagon y adrenalina (diabetes tipo 1)
Tumores de células no-beta
Fibrosarcoma, mesotelioma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, otros sarcomas

Hepatoma, tumores corticosuprarrenales, carcinoide
Leucemia, linfoma, melanoma, teratoma
Hiperinsulinismo endógeno
Insulinoma
Otros trastornos de las células beta
Secretagogos (sulfonilureas)
Autoinmunitarios (autoanticuerpos contra la insulina, receptor de la insulina, ¿células beta?)
Secreción ectópica de insulina
Trastornos de la lactancia o la infancia
Intolerancia transitoria al ayuno
Lactantes de madres diabéticas (hiperinsulinismo)
Hiperinsulinismo congénito
Defectos enzimáticos hereditarios
Posprandial
Reactiva (después de la cirugía gástrica)
Inducida por etanol
Síntomas autonómicos sin hipoglucemia verdadera
Ficticia
Insulina, sulfonilureas

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

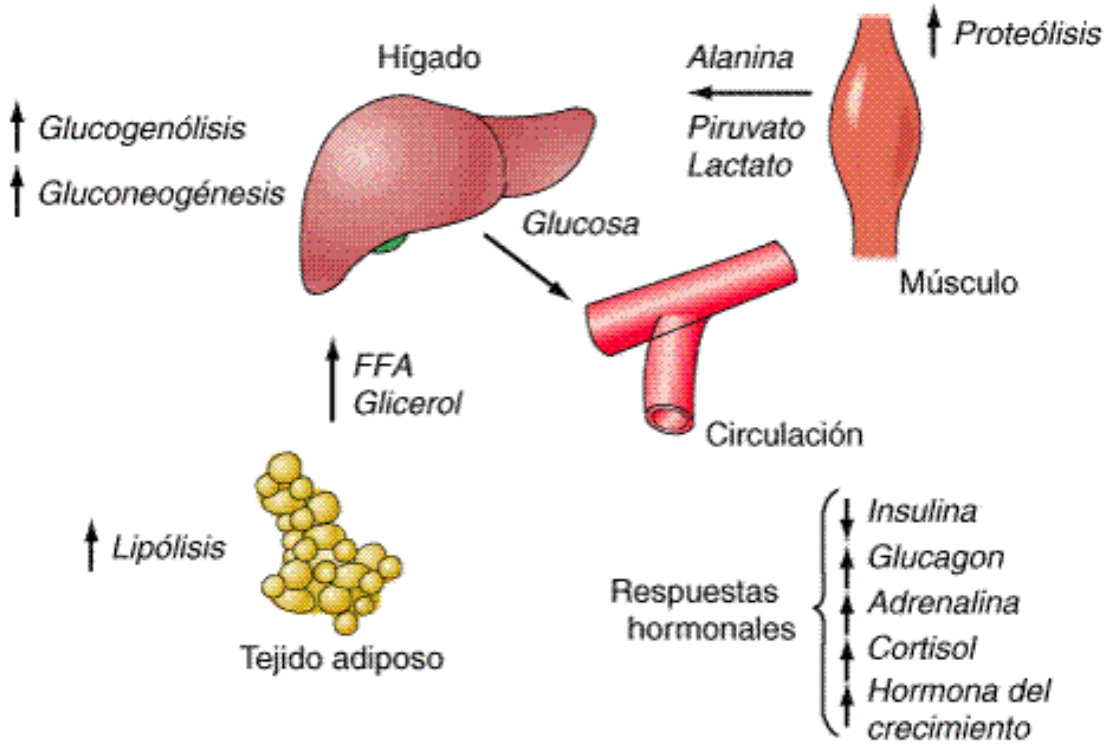
Equilibrio generalizado de la glucosa y sistemas reguladores

La glucosa es un combustible metabólico obligado para el cerebro en condiciones fisiológicas. En cambio, otros órganos pueden utilizar ácidos grasos, además de la glucosa, para generar energía. El encéfalo no puede sintetizar glucosa y sólo es capaz de almacenar energía para unos cuantos minutos en forma de glucógeno. Por tanto, requiere un aporte continuo de glucosa, que es transportada mediante difusión facilitada desde la sangre arterial. A medida que la concentración plasmática de glucosa desciende por debajo del nivel fisiológico el transporte sangre-cerebro se hace insuficiente para el metabolismo y funcionamiento adecuados de este órgano. Por fortuna, existen mecanismos fisiológicos redundantes que eviten o corrijan rápidamente la hipoglucemia.

Las concentraciones plasmáticas de glucosa se mantienen dentro de un estrecho margen, habitualmente entre 3.3 y 8.3 mmol/L (60 y 150 mg/100 ml), a pesar de las amplias variaciones que se producen en la ingestión de alimentos y en el nivel de actividad. Este delicado equilibrio requiere una regulación dinámica del ingreso de glucosa en la circulación, ya que su utilización por los diversos tejidos puede cambiar con rapidez. Normalmente la dieta es la principal fuente de glucosa. Sin embargo, entre las comidas o durante el ayuno las concentraciones séricas de glucosa se mantienen principalmente mediante la descomposición del glucógeno en el hígado y mediante la gluconeogénesis (fig. 324-1). En la mayoría de las personas los depósitos hepáticos de glucógeno son suficientes para mantener las concentraciones plasmáticas de glucosa durante 8 a 12 h, pero este período puede ser más corto si se incrementa la demanda por el ejercicio o si los depósitos de glucógeno están disminuidos por enfermedad o por caquexia.

FIGURA 324-1.





Esquema global del metabolismo de la glucosa y de las vías de las respuestas contrarreguladoras frente al ayuno y la hipoglucemia.

A medida que el glucógeno disminuye, la glucosa se genera mediante gluconeogénesis, que se produce principalmente en el hígado, aunque también en el riñón. Para la gluconeogénesis es necesario el aporte coordinado de precursores procedentes del hígado, músculo y tejido adiposo. El músculo proporciona lactato, piruvato, alanina y otros aminoácidos. Los triglicéridos del tejido adiposo se degradan a glicerol, que es un precursor de la gluconeogénesis. Los ácidos grasos libres generan acetil CoA para la gluconeogénesis y proporcionan una fuente alternativa de combustible a otros tejidos que no sean el cerebro.

El equilibrio de la producción de glucosa y su captación y utilización en los tejidos periféricos está sumamente regulado por una red de hormonas, vías nerviosas y señales metabólicas (cap. 323). Entre los factores que controlan la producción de glucosa y su utilización, la insulina es el elemento esencial y dominante. En ayuno la insulina está suprimida, lo que permite el incremento de la gluconeogénesis en el hígado y en el riñón y favorece la generación de glucosa mediante el desdoblamiento del glucógeno hepático. Las concentraciones bajas de insulina también reducen la captación y utilización de glucosa en los tejidos periféricos y permiten que se produzca lipólisis y proteólisis, lo que da lugar a la liberación de precursores para la gluconeogénesis y proporciona las fuentes alternativas de energía. Durante la alimentación, la liberación de insulina de las células beta pancreáticas invierte este proceso. La glucogenólisis y la gluconeogénesis se inhiben, reduciendo así la producción hepática y renal de glucosa; la captación y utilización periférica de la glucosa se potencia; la lipólisis y proteólisis se restringen, y se facilita el almacenamiento de energía mediante la conversión de sustratos en glucógeno, triglicéridos y proteínas. Otras hormonas, como el glucagon, adrenalina, hormona del crecimiento y cortisol tienen funciones menos importantes en el control del flujo de glucosa en condiciones fisiológicas normales. No obstante, como se describe

más adelante, estas hormonas son esenciales en la respuesta a la hipoglucemia.

A medida que las concentraciones de glucosa se aproximan y entran en el nivel de hipoglucemia se produce una secuencia característica de *respuestas hormonales contrarreguladoras*. El glucagon es la primera y más importante de estas respuestas. Promueve la glucogenólisis y gluconeogénesis. La adrenalina tiene también una función importante en la respuesta aguda a la hipoglucemia, especialmente cuando el glucagon es insuficiente. Asimismo, estimula la glucogenólisis y gluconeogénesis y limita la utilización de la glucosa por parte de los tejidos sensibles a la insulina. Cuando se prolonga la hipoglucemia la hormona del crecimiento y el cortisol también reducen la utilización de glucosa y contribuyen a su producción.

Los umbrales de glucosa a partir de los cuales se ponen en marcha las diversas respuestas hormonales contrarreguladoras son bastante similares en sujetos sanos (cuadro 324-2). En cualquier caso, estos umbrales son dinámicos y pueden verse influidos por hechos metabólicos recientes. Una persona con una diabetes mal controlada puede tener síntomas de hipoglucemia con concentraciones de glucosa por encima de las normales. La hipoglucemia recurrente, como la que se puede producir en individuos diabéticos o en el contexto de un insulinoma, cambia sus umbrales para la aparición de síntomas y de las respuestas contrarreguladoras a concentraciones de glucosa más bajas.

Cuadro 324-2. Respuestas fisiológicas a la disminución de las concentraciones plasmáticas de glucosa

Respuesta	Umbral glucémico, mmol/L (mg/100 ml)	Efectos fisiológicos	Función en la prevención o corrección de la hipoglucemia (contrarregulación de la glucosa)
↓ Insulina	4.4-4.7 (80-85)	↑ R_a (↓ R_d)	Factor fundamental en la regulación de la glucosa; primera defensa frente a la hipoglucemia
↑ Glucagon	3.6-3.9 (65-70)	↑ R_a	Factor fundamental en la contrarregulación de la glucosa
↑ Adrenalina	3.6-3.9 (65-70)	↑ R_a, ↓ R_d	Afectada, esencial cuando hay déficit de glucagon
↑ Cortisol y hormona del crecimiento	3.6-3.9 (65-70)	↑ R_a, ↓ R_d	Afectado, no esencial
Síntomas	2.8-3.1 (50-55)	↑ Glucosa exógena	Comportamiento de defensa rápido (ingestión de alimentos)
↓ Conocimiento	<2.8 (<50)	—	(Afecta a la conducta de defensa)

Nota: R_a, tasa de aparición de la glucosa (*rate of glucose appearance*), producción de ésta por hígado y riñón; R_d, tasa de desaparición de la glucosa (*rate of glucose disappearance*), utilización de ésta por los tejidos sensibles a la insulina como el de músculo esquelético. (R_d incluye la utilización de glucosa por el sistema nervioso central, pero las hormonas contrarreguladoras carecen de efectos directos sobre este aspecto.)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la hipoglucemia pueden dividirse en dos grupos, las respuestas neuroglucopénicas y las neurógenas (o autónomas). Los síntomas neuroglucopénicos son consecuencia directa de la privación de glucosa del sistema nervioso central (SNC). Entre ellos se incluyen los cambios de comportamiento, confusión, astenia, convulsiones, pérdida de conciencia y, si la hipoglucemia es grave y prolongada, la muerte. Las respuestas autonómicas inducidas por la hipoglucemia son los síntomas adrenérgicos, palpitaciones, temblor y ansiedad, así como síntomas colinérgicos como la sudación, hambre y parestesias. Los síntomas adrenérgicos están mediados por la liberación de noradrenalina por parte de las neuronas simpáticas posganglionares y la adrenalina de la médula suprarrenal. El incremento de sudor está mediado por las fibras nerviosas simpáticas colinérgicas. Los pacientes con diabetes mellitus tienden a reconocer los síntomas característicos de hipoglucemia, aunque estos síntomas son menos familiares para individuos con otras causas de hipoglucemia. Los síntomas pueden ser menos prolongados con episodios repetidos de hipoglucemia (véase más adelante en este capítulo).

Los signos frecuentes de hipoglucemia son la palidez y diaforesis. La frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica están normalmente elevadas, aunque estos hallazgos pueden no ser llamativos. Las manifestaciones neuroglucopénicas son signos útiles, aunque inespecíficos. Ocasionalmente se produce un déficit neurológico focal transitorio.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Causas

La hipoglucemia se clasifica tradicionalmente como *posprandial* o de *ayuno*. Sin embargo, en el contexto clínico, lo más habitual es que la hipoglucemia sea consecuencia del tratamiento de la diabetes. Por tanto, éste será el primer aspecto que se tratará antes de abordar las otras causas de hipoglucemia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hipoglucemia en la diabetes

Frecuencia y repercusión

Si no fuera por la hipoglucemia, la diabetes sería bastante fácil de tratar administrando suficiente cantidad de insulina (o de cualquier otro fármaco eficaz) para disminuir las concentraciones plasmáticas de glucosa a o por debajo del nivel normal. Sin embargo, a causa de las imperfecciones de todos los protocolos de sustitución con insulina actualmente vigentes, los individuos con diabetes de tipo 1 pasan por períodos de riesgo de hiperinsulinemia relativa, con la consiguiente hipoglucemia. Los que intentan conseguir un control de la glucemia próximo a los valores normales pueden experimentar varios episodios de hipoglucemia asintomática o sintomática cada semana. Las concentraciones plasmáticas de glucosa pueden estar por debajo de 2.8 mmol/L (<50 mg/100 ml) hasta el 10% del tiempo. Estos pacientes sufren un episodio de hipoglucemia grave y temporalmente incapacitante, con frecuencia con convulsiones o coma, por año. Aunque la regla es la recuperación aparentemente completa de estos episodios, se ha apuntado la posibilidad de que se produzcan déficit cognitivos persistentes, aunque los defectos neurológicos permanentes son raros. Entre 2 y 4% de las muertes asociadas con la diabetes de tipo 1 se consideran consecuencia de la hipoglucemia. El miedo a la hipoglucemia también puede provocar morbilidad psicosocial incapacitante.

La hipoglucemia es un problema menos frecuente en la diabetes de tipo 2, aunque se produce en pacientes tratados con insulina o sulfonilureas. La hipoglucemia leve y transitoria puede darse con las sulfonilureas de acción corta y la repaglinida o nateglinida, que actúa potenciando la secreción de insulina. Los pacientes que toman sulfonilureas de larga duración, clorpropamida y glibenclamida ocasionalmente pueden experimentar episodios de hipoglucemia grave que pueden durar hasta 24 a 36 horas.

Factores de riesgo convencionales

El exceso de insulina es el principal factor determinante del riesgo de hipoglucemia yatrógena. El exceso relativo o absoluto de insulina se produce cuando: 1) la insulina (o los antidiabéticos orales) se administran en dosis excesivas, con intervalos erróneos o del tipo incorrecto; 2) se reduce el influjo de la glucosa exógena, como durante el ayuno nocturno o después de saltarse alguna comida o "tentempié"; 3) la utilización de la glucosa independiente de la insulina está incrementada, como sucede durante el ejercicio; 4) la sensibilidad a la insulina está aumentada (como sucede con los

tratamientos intensivos eficaces, en mitad de la noche, un tiempo después del ejercicio o con el incremento de la forma física o pérdida de peso); 5) la producción de glucosa endógena está reducida, como después de la ingestión de alcohol, y 6) el aclaramiento de insulina se reduce, como sucede en la insuficiencia renal. Sin embargo, los análisis del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) indican que estos factores de riesgo convencionales explican sólo una minoría de episodios de hipoglucemia yatrógena grave, y que en la mayoría de ellos están implicadas otras causas.

Hipoglucemia asociada con insuficiencia del sistema nervioso autónomo

Ahora sabemos que las respuestas y comportamientos fisiológicos contrarreguladores inadecuados están detrás del problema de la hipoglucemia provocada por el exceso de insulina. La hipoglucemia asociada a insuficiencia autonómica tiene dos principales componentes: 1) disminución de las respuestas hormonales contrarreguladoras, que pueden dar lugar a una alteración de la generación de glucosa, y 2) hipoglucemia inadvertida, que impide respuestas conductuales adecuadas, como comer.

Contrarregulación deficiente de la glucosa

La reacción hormonal contrarreguladora se encuentra alterada en sus aspectos fundamentales en pacientes con diabetes de tipo 1 (p. ej., con ausencia de péptido C) establecida. Conforme progresa la deficiencia de insulina durante los primeros meses o años de la enfermedad, las concentraciones circulantes de insulina pierden la estrecha coordinación con las concentraciones de glucosa y se convierten en una función pasiva de la insulina administrada. De este modo, las concentraciones de insulina no siempre disminuyen cuando desciende el nivel de glucosa; así se pierde la primera defensa contra la hipoglucemia. Durante el mismo período la respuesta del glucagon al descenso de las concentraciones de glucosa también disminuye, y así se pierde el segundo mecanismo de defensa contra la hipoglucemia. La causa de la producción defectuosa de glucagon por las células alfa de los islotes pancreáticos es desconocida, aunque está estrechamente relacionada con la pérdida de producción de insulina por parte de las células beta. Se trata de una alteración funcional más que de un déficit absoluto de glucagon, ya que la respuesta a otros estímulos que no sean la hipoglucemia se mantiene intacta. El tercer mecanismo contra la hipoglucemia queda afectado cuando la respuesta de la adrenalina también se reduce. Al contrario de lo que sucede con la respuesta ausente del glucagon, la deficiencia de adrenalina es una alteración del umbral; todavía es posible provocar una respuesta de la adrenalina, pero para ello se necesita una concentración plasmática de glucosa más baja. Este cambio del umbral es principalmente la consecuencia de episodios anteriores de hipoglucemia recientes, aunque puede estar presente un componente anatómico adicional en pacientes afectados de una neuropatía autonómica diabética clásica. El desarrollo de una respuesta reducida de la adrenalina es un acontecimiento fisiopatológico crítico. Los estudios prospectivos han demostrado que los pacientes con deficiencia combinada de glucagon y adrenalina sufren hipoglucemias graves con una frecuencia 25 veces superior a la de los

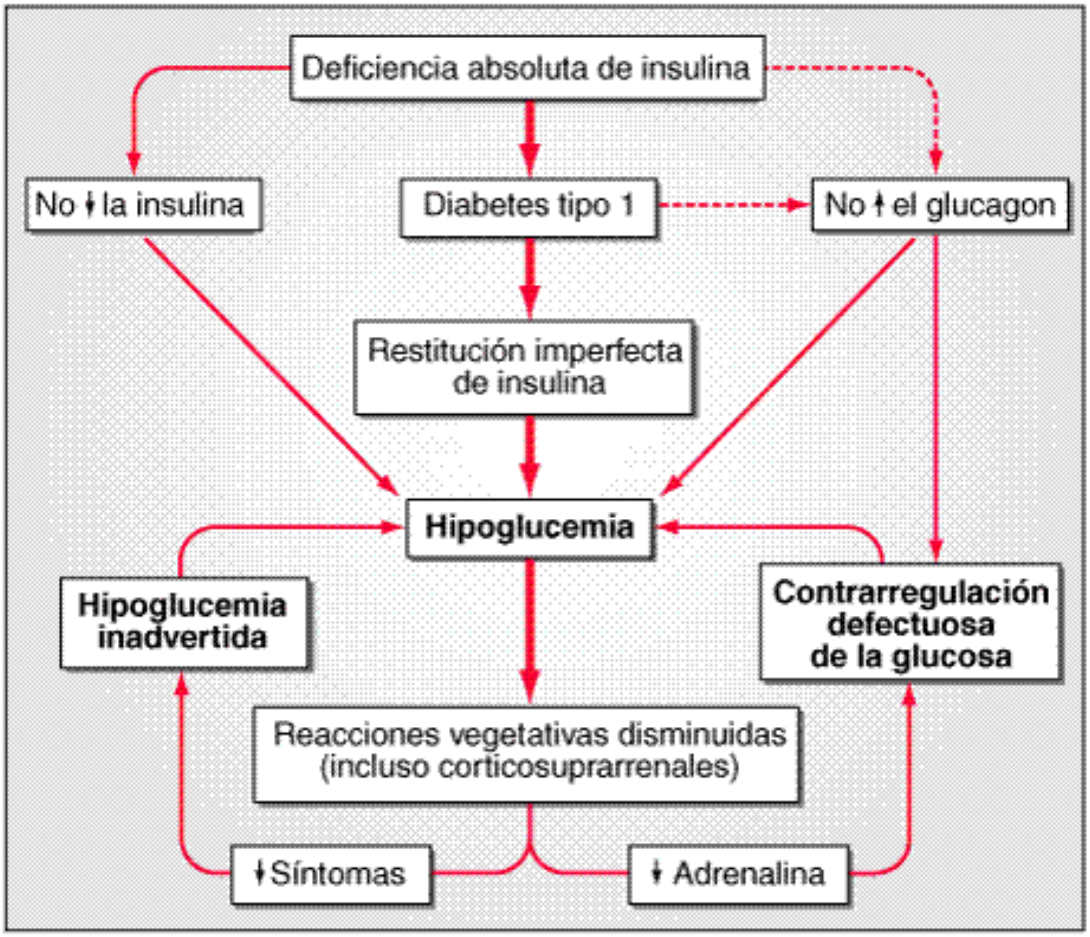
individuos con ausencia de respuesta del glucagon, pero con la de la adrenalina intacta.

Hipoglucemia inadvertida

La *hipoglucemia inadvertida* se refiere a la pérdida de los síntomas de alarma de hipoglucemia que normalmente alertan a los individuos de su presencia y les lleva a comer de inmediato para abortar el episodio. En estas circunstancias, la primera manifestación de la hipoglucemia es la neuroglucopenia, y con frecuencia es demasiado tarde para que los pacientes puedan tratarse a sí mismos. Al igual que sucede con los defectos de la contrarregulación, los estudios prospectivos han demostrado que la hipoglucemia inadvertida se asocia con una gran frecuencia de hipoglucemia grave.

La interrelación de los factores implicados en el fracaso autonómico asociado a la hipoglucemia en la diabetes de tipo 1, y a la consiguiente hipoglucemia inadvertida, se resumen en la figura 324-2. Los períodos de exceso terapéutico relativo o absoluto de insulina, en el contexto de ausencia de respuesta del glucagon, provocan episodios de hipoglucemia yatrógena. Estos episodios, a su vez, reducen las respuestas autonómicas (incluida la medular suprarrenal) a la disminución de las concentraciones de glucosa. La alteración de estas respuestas reduce los síntomas de hipoglucemia inminente y, a causa de que la reducción de la respuesta de la adrenalina se produce en combinación con la ausencia de respuesta del glucagon, se alteran todos los mecanismos de defensa contra la hipoglucemia. De este modo se crea un círculo vicioso de hipoglucemia recurrente que se autoperpetúa. El síndrome de hipoglucemia inadvertida y la reducción del componente adrenérgico como mecanismo de contrarregulación de la glucosa son reversibles después de más de dos semanas de escrupulosa evitación de la hipoglucemia. Con esto se consigue que los umbrales de la glucemia vuelvan a cifras más altas.

FIGURA 324-2.



Hipoglucemia relacionada a insuficiencia del sistema nervioso autónomo e hipoglucemia inadvertida en diabetes tipo 1. (*PE Cryer: Diabetes 41:255, 1992.*)

Reducción de los factores de riesgo de la hipoglucemia

El diagnóstico de hipoglucemia inadvertida habitualmente se puede obtener a partir de la historia clínica. Es necesario recordar que la hipoglucemia inadvertida implica que se han producido episodios previos de hipoglucemia, ya estén documentados o no. Si la gráfica de autovigilancia del paciente no revela concentraciones de glucosa bajas, se debe sospechar la existencia de hipoglucemia durante la noche. La presencia de hipoglucemia inadvertida en clínica implica que es muy probable que exista un defecto en la contraregulación de la glucosa. Es posible reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia aplicando los principios del tratamiento moderno: educación y autosuficiencia de pacientes, frecuente autocontrol de la glucemia, regímenes de insulina (y de otros fármacos) flexibles, objetivos de glucemia realistas, y orientación y apoyo profesional continuos. Si éste es un problema reconocido, se debe considerar cada uno de los factores de riesgo convencionales, resumidos antes, y recomendar los ajustes adecuados de medicación, dieta y modo de vida. Los betabloqueadores no selectivos pueden atenuar el reconocimiento de la hipoglucemia y alterar la glucogenólisis; cuando está indicado utilizar un betabloqueador es preferible un antagonista $beta_1$ relativamente selectivo (p. ej., metoprolol o atenolol).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hipoglucemia reactiva

Las hipoglucemias posprandiales (reactivas) aparecen sólo después de las comidas y desaparecen espontáneamente. Se producen en niños con ciertos defectos enzimáticos raros en el metabolismo de los carbohidratos, como la intolerancia hereditaria a la fructosa y la galactosemia (cap. 341). La hipoglucemia reactiva aparece también en algunas personas que han sido sometidas a cirugía gástrica, como consecuencia del paso rápido del alimento del estómago al intestino delgado. Este tipo de *hipoglucemia alimentaria* provoca incremento posprandial rápido de las concentraciones plasmáticas de glucosa y liberación de incretinas intestinales, lo que induce una exuberante respuesta de la insulina, con la consiguiente hipoglucemia. La administración de un inhibidor glucosidasa alfa, que retrase la digestión de los carbohidratos y, por tanto, la absorción de glucosa en el intestino, puede ser un tratamiento eficaz de la hipoglucemia reactiva, aunque todavía es necesario comprobar su eficacia en ensayos con asignación al azar con grupo testigo.

Si los síntomas posprandiales se producen como un trastorno idiopático es necesario ser prudente antes de etiquetar a una persona con el diagnóstico de hipoglucemia. De hecho, el autodiagnóstico de hipoglucemia se ha reforzado muchas veces con el hallazgo de una concentración de glucosa venosa "baja" después de la ingestión de glucosa. En este contexto, no debe realizarse una prueba de sobrecarga oral de glucosa. En 5% de los individuos asintomáticos normales la glucosa plasmática desciende hasta los 2.4 mmol/L (43 mg/100 ml) después de una carga de 100 g de glucosa, haciendo difícil identificar la hipoglucemia sólo sobre la base del resultado de esta prueba. El diagnóstico de hipoglucemia posprandial exige demostrar la tríada de Whipple después de la comida mixta típica. Las causas de los síntomas posprandiales repetitivos en ciertos individuos es desconocida, aunque pueden ser particularmente sensibles a las respuestas autonómicas normales que siguen a la ingestión de una comida.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hipoglucemia de ayuno

Existen muchas causas para la hipoglucemia de ayuno (cuadro 324-1). Además de la insulina y las sulfonilureas utilizadas en el tratamiento de la diabetes, el etanol es una causa relativamente frecuente de hipoglucemia. La septicemia y la insuficiencia renal con frecuencia se complican con hipoglucemia. Las deficiencias endocrinas, tumores diferentes de los de células beta y la hiperinsulinemia endógena (incluida la provocada por un insulinoma) son causas raras de hipoglucemia. Las metabolopatías enzimáticas que provocan hipoglucemia son también raras, aunque se están reconociendo con mayor frecuencia en lactantes y niños (caps. 341 y 343).

Fármacos

A diferencia de las sulfonilureas y los secretagogos de acción rápida de la insulina (p. ej., repaglinida, nateglinida), otros agentes hipoglucemiantes orales, como biguanidas (p. ej., metformina), inhibidores de la glucosidasa alfa (p. ej., acarbosa, miglitol) y tiazolidinodionas (p. ej., rosiglitazona, pioglitazona) no actúan estimulando la secreción de insulina. Por tanto, con estos fármacos las concentraciones de insulina suelen disminuir adecuadamente a medida que lo hace la glucemia. En cualquier caso, estos fármacos pueden contribuir a la hipoglucemia por otras vías. El tratamiento con un inhibidor de la glucosidasa alfa altera el control de la hipoglucemia; es necesario utilizar glucosa pura en lugar de ingerir carbohidratos complejos. Las tiazolidinodionas y la metformina, pueden predisponer a la hipoglucemia a pacientes que reciben tratamiento combinado con insulina o un secretagogo de insulina.

El etanol bloquea la gluconeogénesis, pero no la glucogenólisis. De este modo, la hipoglucemia inducida por el alcohol aparece normalmente después de varios días de intenso consumo de alcohol, durante los que la persona come poco, provocando así una disminución de glucógeno. En este contexto, la hipoglucemia puede ser profunda, con tasas de mortalidad de hasta 10%. Las concentraciones sanguíneas de etanol se relacionan poco con las concentraciones plasmáticas de glucosa en el momento del diagnóstico, ya que la hipoglucemia aparece tarde en la secuencia y con frecuencia impide que se siga consumiendo alcohol.

La pentamidina, que se utiliza para tratar la neumonía por *Pneumocystis* y otras infecciones parasitarias, es tóxica para las células beta pancreáticas. Provoca inicialmente liberación de insulina, con aparición de hipoglucemia en aproximadamente 10% de los pacientes tratados, y después predispone al desarrollo de diabetes mellitus. La quinina también estimula la secreción de

insulina. Sin embargo, la contribución relativa de la hiperinsulinemia a la patogenia de la hipoglucemia en pacientes tratados con quinina que están en situación crítica a causa del paludismo, es dudosa. Los salicilatos y las sulfamidas pueden provocar hipoglucemia, pero rara vez lo hacen. Se han publicado casos de hipoglucemia atribuidos a betabloqueadores no selectivos (p. ej., el propranolol) y a otros múltiples fármacos.

Enfermedades críticas

La destrucción hepática rápida y extensa (p. ej., en la hepatitis tóxica grave) produce hipoglucemia de ayuno porque el hígado es la principal fuente de producción de glucosa endógena. El mecanismo de la hipoglucemia descrito en los pacientes con insuficiencia cardíaca se desconoce, pero probablemente implica congestión hepática. Aunque los riñones son también una fuente de producción de glucosa, quizá sea demasiado simplista atribuir la hipoglucemia de las personas con insuficiencia renal sólo a este mecanismo. El aclaramiento de insulina se reduce sustancialmente en la insuficiencia renal, y se ha descrito la reducción de la movilización de los precursores gluconeogénicos.

La septicemia se complica algunas veces con hipoglucemia, que es de origen multifactorial. Existe una alteración de la producción endógena de glucosa, quizá como consecuencia de hipoperfusión hepática, y un incremento de su utilización, que es inducida por las citocinas de los tejidos ricos en macrófagos, como hígado, bazo, íleon y músculo. Además, con frecuencia la nutrición también es inadecuada en el contexto de una septicemia. La hipoglucemia puede verse en el ayuno prolongado, quizá como consecuencia de la pérdida de los depósitos de grasa corporal y la consiguiente disminución de los precursores gluconeogénicos (p. ej., los aminoácidos), que necesitan un incremento de utilización de la glucosa.

Deficiencias endocrinas

Ni el cortisol ni la hormona del crecimiento son esenciales en la prevención de la hipoglucemia aguda, por lo menos en adultos. En cualquier caso, se puede producir hipoglucemia cuando existe un ayuno prolongado en pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal primitiva no tratada (enfermedad de Addison) o hipopituitarismo. La anorexia y pérdida de peso son características típicas del déficit crónico de cortisol, y probablemente provoquen disminución de glucógeno, lo que da mayor protagonismo a la gluconeogénesis. El déficit de cortisol se asocia con niveles bajos de precursores gluconeogénicos, sugiriendo que la gluconeogénesis limitada por el sustrato, en el contexto de la disminución de glucógeno, es la causa de que los individuos con déficit de cortisol toleren mal el ayuno. El déficit de la hormona del crecimiento puede provocar hipoglucemia en niños pequeños. Además del ayuno prolongado, las tasas altas de utilización de la glucosa (p. ej., durante el ejercicio o el embarazo) o las tasas bajas de producción de glucosa (p. ej., después de la ingestión de alcohol) pueden precipitar una hipoglucemia en adultos con hipopituitarismo. La secreción de cortisol y de hormona del crecimiento deben valorarse en pacientes con hipoglucemia de ayuno cuando la historia clínica sugiere enfermedad hipofisaria o suprarenal y cuando no

parecen existir otras causas de hipoglucemia.

La hipoglucemia no es una característica del estado deficitario de adrenalina que se produce en la suprarrenalectomía bilateral cuando la sustitución con glucocorticoides es adecuada, ni durante el bloqueo farmacológico adrenérgico cuando los demás sistemas glucorreguladores están intactos. Se han descrito casos de hipoglucemia de ayuno atribuidos a deficiencias aisladas de glucagon o adrenalina, aunque no se excluyó de forma convincente una hiperinsulinemia en los casos neonatales ni otros defectos contrarreguladores que podrían haber contribuido a la situación en los adultos. Por ello, no está justificado determinar de forma regular la secreción de glucagon y adrenalina.

Tumores diferentes de los de células beta

La hipoglucemia de ayuno, con frecuencia denominada *hipoglucemia de tumores de células que no son de los islotes*, se produce en algunos pacientes con grandes tumores mesenquimatosos o de otro origen (p. ej., hepatomas, tumores corticosuprarrenales, carcinoides; cap. 86). Los patrones de cinética de la glucosa recuerdan a los del hiperinsulinismo, pero la secreción de insulina está adecuadamente suprimida durante la hipoglucemia. En la mayor parte de los casos la hipoglucemia se debe a sobreproducción de una forma de factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor*, IGF) II procesado de forma incompleta. Aunque las concentraciones de IGF-II no están constantemente elevadas, sí lo están las de IGF-II libre circulante. La hipoglucemia puede ser consecuencia de la acción de IGF-II a través de los receptores de insulina o de factor de crecimiento similar a la insulina I.

Hiperinsulinismo endógeno

La hipoglucemia producida por una secreción endógena excesiva de insulina puede estar provocada por: 1) un trastorno primario de las células beta de los islotes pancreáticos, habitualmente un tumor (insulinoma), algunas veces insulinomas múltiples o, especialmente en lactantes o niños pequeños, un trastorno funcional de las células beta sin correlación anatómica; 2) un secretagogo de células beta, con frecuencia una sulfonilurea y, teóricamente, un autoanticuerpo estimulador de células beta; 3) un autoanticuerpo contra la insulina, o 4) secreción ectópica de insulina. Ninguno de estos trastornos es frecuente. El hiperinsulinismo endógeno es más frecuente en un individuo aparentemente normal sin otras causas de hipoglucemia, como fármacos, enfermedades críticas, deficiencias endocrinas o un tumor de células no-beta. En estos individuos también debe considerarse la administración accidental, subrepticia o incluso maliciosa de una sulfonilurea o de insulina.

La característica fisiopatológica fundamental del hiperinsulinismo endógeno es que la secreción de insulina no disminuye a niveles muy bajos durante la hipoglucemia. Esto puede determinarse midiendo la insulina, la proinsulina y el péptido C, que deriva del procesamiento de la proinsulina. Los hallazgos diagnósticos esenciales son una concentración plasmática de insulina ≥36 pmol/L (≥6 μU/ml) y una concentración plasmática de péptido C ≥ 0.2 mmol/L (≥0.6 ng/ml) cuando la concentración plasmática de glucosa es ≤2.5 mmol/L (≤45mg/100 ml) en ayuno y con síntomas de

hipoglucemia. No es necesario que las concentraciones de insulina y de péptido C estén elevadas de forma absoluta (p. ej., con relación a valores normales euglucémicos), sino sólo inadecuadamente altos en el contexto de la hipoglucemia de ayuno. Las concentraciones plasmáticas de proinsulina también están inadecuadamente altas, especialmente en pacientes con un insulinoma. Las sulfonilureas, dado que estimulan la secreción de insulina, provocan un patrón de concentraciones de glucosa, insulina y péptido C que es indistinguible del que produce un trastorno primario de las células beta. La medición de sulfonilureas en plasma u orina permite distinguir estos trastornos. Los anticuerpos contra la insulina producen una *hipoglucemia autoinmunitaria* después de la transición del estado posprandial al que le sigue a la absorción a medida que la insulina se disocia lentamente de los anticuerpos. Las concentraciones plasmáticas de insulina total y libre son inadecuadamente altas. El hallazgo diferenciador es la presencia de anticuerpos circulantes contra la insulina, aunque la necesidad de medirlos de forma habitual es motivo de debate, ya que la hipoglucemia autoinmunitaria es bastante infrecuente. Los autoanticuerpos contra los receptores de la insulina son otra causa rara de hipoglucemia, y habitualmente se producen en el contexto de otras enfermedades autoinmunitarias. Se han descrito unos cuantos casos de secreción ectópica de insulina (de un tumor de células no-beta).

Insulinoma y otros trastornos primarios de las células beta

Los insulinomas son poco frecuentes, pero aproximadamente el 90% son benignos, por lo que constituyen una causa tratable de hipoglucemia potencialmente letal. Se estima que la incidencia anual es de uno de cada 250 000. Sesenta por ciento de los casos se produce en mujeres. La mediana de edad de presentación es de 50 años en los casos esporádicos, pero habitualmente se presenta en la tercera década de la vida, cuando se asocia con una neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (cap. 330). En más de 99% de los casos los insulinomas se originan en la sustancia del páncreas, y habitualmente son pequeños (de 1 a 2 cm). Entre 5 y 10% de los insulinomas son malignos, como lo demuestra la presencia de metástasis.

Los insulinomas casi siempre despiertan la atención clínica por la producción de hipoglucemia más que por su efecto de masa. Suelen ser necesarias concentraciones plasmáticas de glucosa insólitamente bajas para producir signos y síntomas de hipoglucemia, porque la hipoglucemia recurrente cambia el umbral de la glucosa. Aunque puede verse hipoglucemia sintomática después del ayuno nocturno, con frecuencia aparece después del ejercicio. En raras ocasiones se produce hipoglucemia sintomática después de las comidas, pero la mayoría de estos pacientes también muestra síntomas de hipoglucemia de ayuno.

La gammagrafía con octreótido permite localizar la mitad de los insulinomas. En el pasado se utilizó extensamente la arteriografía, pero producía resultados falsos negativos y falsos positivos, y en general es preferible utilizar técnicas menos cruentas, como la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), que permiten detectar de 45 a 75% de los tumores. En algunos pacientes es útil la ecografía preoperatoria. La ecografía intraoperatoria tiene gran sensibilidad y puede permitir

localizar tumores que no son detectables mediante palpación. La resección quirúrgica de un insulinoma solitario es en general curativa. El diazóxido, que inhibe la secreción de insulina, y el análogo de la somatostatina, el octreótido, se pueden utilizar para tratar la hipoglucemia en pacientes con insulinomas no susceptibles de extirpación.

Hipoglucemia ficticia

La *hipoglucemia ficticia*, provocada por una autoadministración o empleo malicioso de la insulina, o la ingestión de una sulfonilurea, comparte muchas características clínicas y de laboratorio con el insulinoma. Es más frecuente entre los profesionales sanitarios, pacientes con diabetes o sus familiares, y personas con antecedentes de padecer otras enfermedades ficticias. Cuando se sospeche el diagnóstico es útil consultar la historia clínica previa, que puede revelar ingresos por episodios similares. En individuos que toman insulina exógena, la hipoglucemia ficticia puede distinguirse del insulinoma por la presencia de concentraciones altas de insulina sin incremento concomitante del nivel de péptido C, que está suprimido por la insulina exógena. Como se ha señalado anteriormente, las sulfonilureas estimulan la insulina endógena, y por tanto pueden detectarse sólo si se miden sus concentraciones en plasma u orina. La hipoglucemia ficticia o subrepticia debe considerarse como una posibilidad en cualquier paciente que precise una prueba de ayuno por hipoglucemia. Además de las pruebas de laboratorio, la observación del comportamiento del paciente puede ayudar a establecer el diagnóstico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

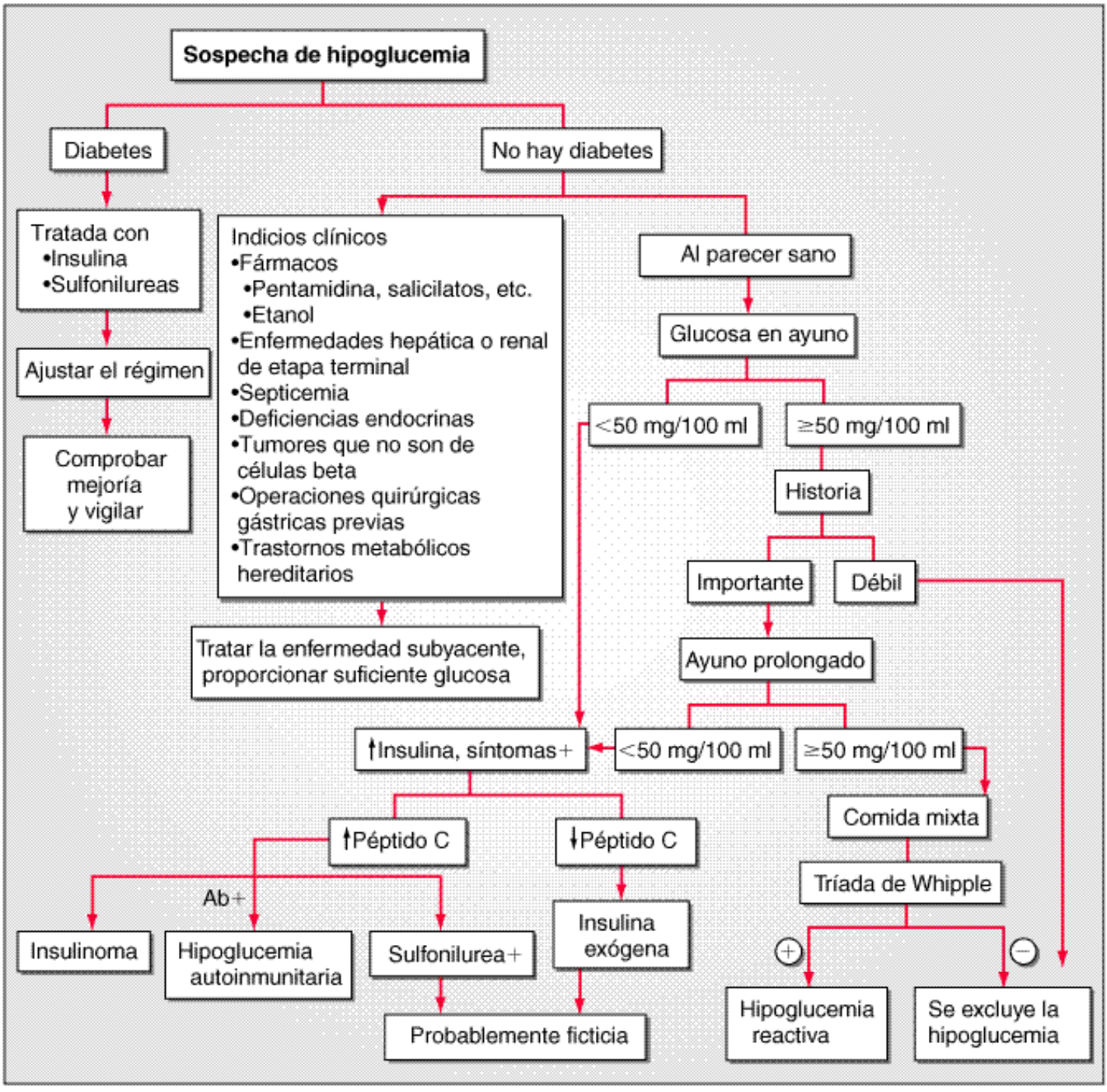
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

Además de reconocer y documentar la hipoglucemia, y con frecuencia tratarla de forma urgente, es esencial diagnosticar el mecanismo que la provoca para poder elegir el tratamiento que la prevenga, o al menos reduzca al mínimo las hipoglucemias recurrentes. En la figura 324-3 se muestra un algoritmo diagnóstico.

FIGURA 324-3.



Estudio diagnóstico del paciente con presunta hipoglucemia basado en la historia clínica, una concentración plasmática de glucosa baja, o ambos.

Reconocimiento y documentación

El tratamiento urgente es muchas veces necesario en pacientes con presunta hipoglucemia. Es necesario extraer una muestra de sangre siempre que sea posible antes de administrar la glucosa para permitir documentar el nivel de glucemia. La documentación convincente de una hipoglucemia exige que se cumpla la tríada de Whipple. De este modo, *el momento ideal para determinar la glucosa plasmática es durante un episodio asociado a síntomas de hipoglucemia.* Una glucemia normal medida cuando el paciente está asintomático no excluye que exista hipoglucemia cuando aparezcan los primeros síntomas. Cuando la causa de la hipoglucemia no está clara es necesario realizar análisis adicionales de glucosa, insulina, péptido C, concentraciones de sulfonilureas, cortisol y etanol.

La hipoglucemia se detecta algunas veces de forma casual. Una medición de glucemia plasmática llamativamente baja en una persona sin antecedentes de síntomas acompañantes debe hacer pensar en un error de laboratorio provocado por el metabolismo de la glucosa por parte de los elementos formes de la sangre después de la extracción de la muestra. Este artefacto es especialmente frecuente cuando las cifras de leucocitos, eritrocitos o plaquetas son anormalmente altas, aunque también se puede producir si se retrasa la separación del plasma o el suero de los elementos formados.

Diagnóstico del mecanismo de hipoglucemia

En un paciente adulto con hipoglucemia demostrada la historia clínica, exploración física y datos de laboratorio disponibles pueden guiar hacia la elección del posible mecanismo causante y a la realización de las siguientes pruebas diagnósticas (fig. 324-3). En ausencia de hipoglucemia espontánea comprobada, el ayuno nocturno o la privación de alimentos durante la observación en el ambiente en que vive el paciente desencadenarán ocasionalmente esta disminución de la glucosa sanguínea y permitirán, en consecuencia, efectuar la valoración diagnóstica. Si existe un grado elevado de sospecha clínica, a menudo se requiere un ayuno prolongado que dure 48 a 72 h a fin de establecer el diagnóstico. Esta técnica debe realizarse en el hospital con supervisión cuidadosa, y debe interrumpirse si la glucosa plasmática desciende por debajo de 2.5 mmol/L (<45 mg/100 ml) y si el paciente tiene síntomas. Es esencial extraer muestras de sangre para las pruebas apropiadas antes de administrar glucosa o permitir al paciente que coma.

Tratamiento urgente

El tratamiento oral con comprimidos o líquidos con glucosa, caramelos o alimentos es adecuado si el paciente es capaz de tomarlos o si desea hacerlo. Una dosis inicial razonable es 20 g de glucosa. Si la neuroglucopenia impide la alimentación oral es necesario el tratamiento parenteral. Se debe administrar glucosa intravenosa en dosis de 25 g utilizando una solución a 50% seguida de una infusión continua de dextrosa a 5 o 10%. Si el tratamiento intravenoso no resulta práctico, se puede administrar glucagon por vía subcutánea o intramuscular, especialmente en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1. Dado que ésta actúa principalmente estimulando la glucogenólisis, el glucagon no es eficaz en individuos con deficiencia de glucógeno (p. ej., en la hipoglucemia inducida por el alcohol). Estimula también la secreción de insulina y, por este motivo, tiene menor utilidad en la diabetes mellitus tipo 2. Estos tratamientos incrementan las concentraciones plasmáticas de glucosa sólo de manera transitoria, por lo que debe animarse a los pacientes a que coman en el momento en que resulte práctico hacerlo para restituir las reservas de glucógeno.

Prevención de la hipoglucemia recurrente

La prevención de la hipoglucemia recurrente precisa entender cuáles son los mecanismos de la hipoglucemia. Los fármacos presuntamente causantes deben interrumpirse, o reducir sus dosis. Es necesario recordar que la hipoglucemia provocada por sulfonilureas puede reaparecer después de un período de muchas horas o incluso días. Es necesario tratar las enfermedades críticas subyacentes. Si son deficitarios, hay que reponer el cortisol y la hormona del crecimiento. El tratamiento quirúrgico, radioterápico o quimioterápico para reducir un tumor de células no-beta puede aliviar la hipoglucemia, incluso si el tumor no se puede curar; la administración de glucocorticoides o de hormona del crecimiento también puede reducir los episodios hipoglucémicos en estos pacientes. La resección quirúrgica de un insulinoma con frecuencia es curativa; el tratamiento médico con diazóxido u octreótido se puede utilizar si no es posible resecar el tumor, y en pacientes con trastornos primarios no tumorales de las células beta. El tratamiento de la hipoglucemia autoinmunitaria (p. ej., con un glucocorticoide) es más problemático, porque este trastorno con frecuencia cura espontáneamente. Si fracasan estos tratamientos puede ser necesaria la alimentación frecuente y evitar el ayuno. El almidón de maíz sin cocinar en el momento de acostarse o una infusión durante la noche de glucosa intragástrica pueden resultar útiles en algunos pacientes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Cryer PE, Childs BP: Negotiating the barrier of hypoglycemia in diabetes. Diabetes Spectrum 15:20, 2001

Cryer PE: *Hypoglycemia: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. New York, Oxford Univ Press, 1997

Service FJ: Hypoglycemic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 28:467, 1999

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de los testículos y del sistema reproductor masculino: introducción

El sistema reproductor masculino regula la diferenciación sexual, la virilización y los cambios hormonales que acompañan a la pubertad, lo cual lleva finalmente a la espermatogenia y la fertilidad. Bajo el control de las hormonas hipofisarias (hormona luteinizante [*luteinizing hormone*, LH] y hormona foliculoestimulante [*follicle-stimulating hormone*, FSH]), las células de Leydig de los testículos producen testosterona y las células reproductoras (germinativas) son nutridas por las células de Sertoli para dividirse, diferenciarse y madurar hasta transformarse en espermatozoides. Durante el desarrollo embrionario, la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) inducen a la formación del conducto de Wolff y la virilización de los genitales externos. Durante la pubertad, la testosterona favorece el crecimiento somático y el desarrollo de las características sexuales secundarias. En el adulto, es necesaria esta hormona para la espermatogenia, la estimulación de la libido y el desempeño sexual normal. En el presente capítulo se enfoca la fisiología de los testículos y los trastornos relacionados con una menor producción de andrógeno, lo cual puede deberse a deficiencia de gonadotropina o a disfunción primaria de los testículos. En la actualidad, diversas formulaciones de testosterona permiten una restitución de andrógenos más fisiológica. Ocurre infertilidad en alrededor de 5% de los varones y cada vez es más susceptible de tratamiento mediante la reposición hormonal o con el empleo de técnicas de transferencia de semen (cap. 45).

→ ***En los capítulos 43, 81 y 82 puede verse una descripción más detallada de la disfunción sexual, los trastornos de la próstata y el cáncer testicular, respectivamente.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Desarrollo y estructura de los testículos

El testículo fetal se desarrolla a partir de la gónada indiferenciada después de la expresión de una cascada genética que es iniciada por el SRY (gen relacionado con el sexo situado en el cromosoma Y) (cap. 328). El gen SRY induce a la diferenciación de las células de Sertoli, las cuales rodean a las células reproductoras y, junto con las células mioides peritubulares, forman los cordones del testículo que más tarde se desarrollarán para formar los túbulos seminíferos. Las células de Leydig fetales y las células endoteliales migran hacia la gónada desde el mesonefros adyacente, pero también se originan en las células intersticiales que residen entre los cordones del testículo. Las células de Leydig producen testosterona, la cual sustenta el crecimiento y la diferenciación de las estructuras del conducto de Wolff que se desarrollan para formar el epidídimo, el conducto deferente y la vesícula seminal. La testosterona también es convertida en dihidrotestosterona (véase más adelante en el presente capítulo), que rige la formación de la próstata y los genitales externos del varón, incluidos pene, uretra y escroto. El descenso testicular a través del conducto inguinal es controlado en parte por la producción del factor 3 semejante a la insulina (*insulin-like factor 3*, INSL3) por las células de Leydig, el cual actúa mediante un receptor denominado *Great (*que en inglés representa receptor acoplado a la proteína G que afecta al descenso testicular [*G* protein-coupled *re*ceptor *a*ffecting *t*estis descent]). Las células de Sertoli producen la sustancia inhibitoria mülleriana (*müllerian inhibiting substance*, MIS), que produce la regresión de las estructuras de Müller como son las trompas de Falopio, el útero y el segmento superior de la vagina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

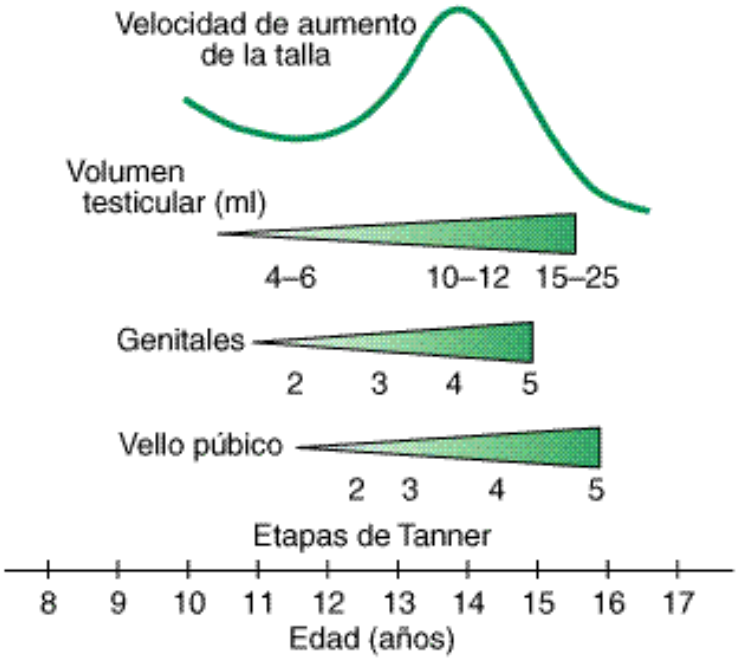
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Desarrollo puberal normal del varón

Si bien la pubertad suele aludir a la maduración del eje reproductor y al desarrollo de las características sexuales secundarias, entraña una respuesta coordinada de múltiples sistemas hormonales, entre los que se incluyen la glándula suprarrenal y el eje de la hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) (fig. 325-1). El desarrollo de las características sexuales secundarias se inicia en la *adrenarca*, que por lo general se presenta entre los seis y los ocho años de edad, cuando la glándula suprarrenal comienza a producir mayores cantidades de andrógenos de la zona reticular, el sitio principal de producción de deshidroepiandrosterona (DHEA). El proceso de maduración sexual es acelerado considerablemente por la activación del eje hipotálamo-hipófisis y la producción de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH). En el hipotálamo, el generador de los pulsos de GnRH, como se le llama, se mantiene activo durante la vida fetal y las primeras etapas de la lactancia, pero se encuentra quiescente hasta las primeras etapas de la pubertad, que es cuando se pierde gradualmente la sensibilidad a la inhibición esteroidea, lo que ocasiona una reactivación de la secreción de GnRH. La leptina, una hormona producida por las células adiposas, acaso desempeñe un papel permisivo en este proceso, ya que los individuos con deficiencia de esta hormona no logran entrar en la pubertad (cap. 64). Las primeras etapas de la pubertad se caracterizan por elevaciones nocturnas de los niveles de LH y FSH. El crecimiento de los testículos suele ser el primer signo de la pubertad y refleja el aumento de volumen de los túbulos seminíferos. Los niveles crecientes de testosterona agravan la voz y aumentan el crecimiento muscular. La conversión de la testosterona en DHT origina el crecimiento de los genitales externos y del vello pubiano. La DHT también estimula el crecimiento de la próstata y del vello facial e inicia la recesión de la línea del pelo de la región temporal. El brote de crecimiento ocurre con un volumen testicular de casi 10 a 12 ml. La hormona de crecimiento aumenta en las primeras fases de la pubertad y es estimulada en parte por la elevación en los esteroides gonadales. La GH incrementa el nivel del factor de crecimiento semejante a la insulina 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1), el cual favorece el crecimiento longitudinal de los huesos. La exposición prolongada durante la pubertad a los esteroides gonadales (ante todo estradiol) acaba por producir el cierre epifisario y limita el crecimiento óseo adicional.

FIGURA 325-1.



Eventos puberales en los varones. Calificaciones de la madurez sexual para genitales y vello púbico, divididas en cinco etapas. (Reproducido de *WA Marshall, JM Tanner: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 45:13, 1970.*)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

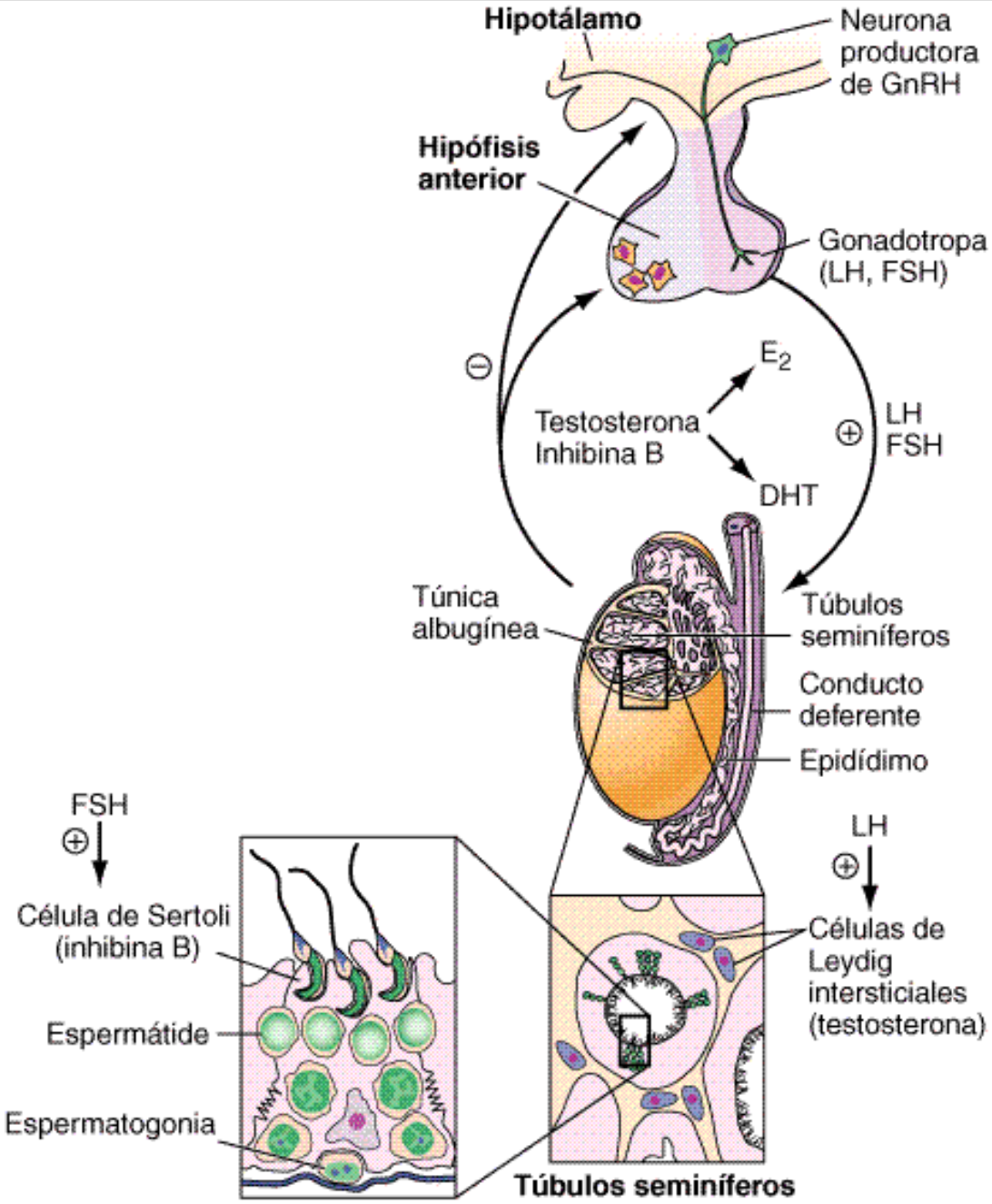
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Regulación del funcionamiento testicular

Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo en el varón adulto

La GnRH hipotalámica regula la producción de gonadotropinas hipofisarias, LH y FSH (fig. 325-2). Es liberada en pulsaciones leves que ocurren más o menos cada 2 h, lo cual da por resultado pulsos correspondientes de la LH y la FSH. Estas pulsaciones dinámicas de la secreción hormonal contribuyen en parte a las amplias variaciones en los niveles de LH y testosterona, aun en el mismo individuo. La hormona luteinizante ejerce una actividad primaria sobre la célula de Leydig para estimular la síntesis de testosterona. El control regulador de la síntesis de andrógenos es mediado por la retroalimentación de la testosterona y los estrógenos, tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis. La hormona foliculoestimulante actúa en la célula de Sertoli para regular la espermatogenia y la generación de productos de Sertoli como la inhibina B, que suprime selectivamente la FHS hipofisaria. A pesar de estas vías medianamente definidas y reguladas por las células de Leydig y de Sertoli, la función testicular se integra en diversos niveles: la GnRH regula ambas gonadotropinas; la espermatogenia requiere altos niveles de testosterona; hay múltiples interacciones paracrinas entre las células de Leydig y las de Sertoli, necesarias para el funcionamiento normal de los testículos.

FIGURA 325-2.



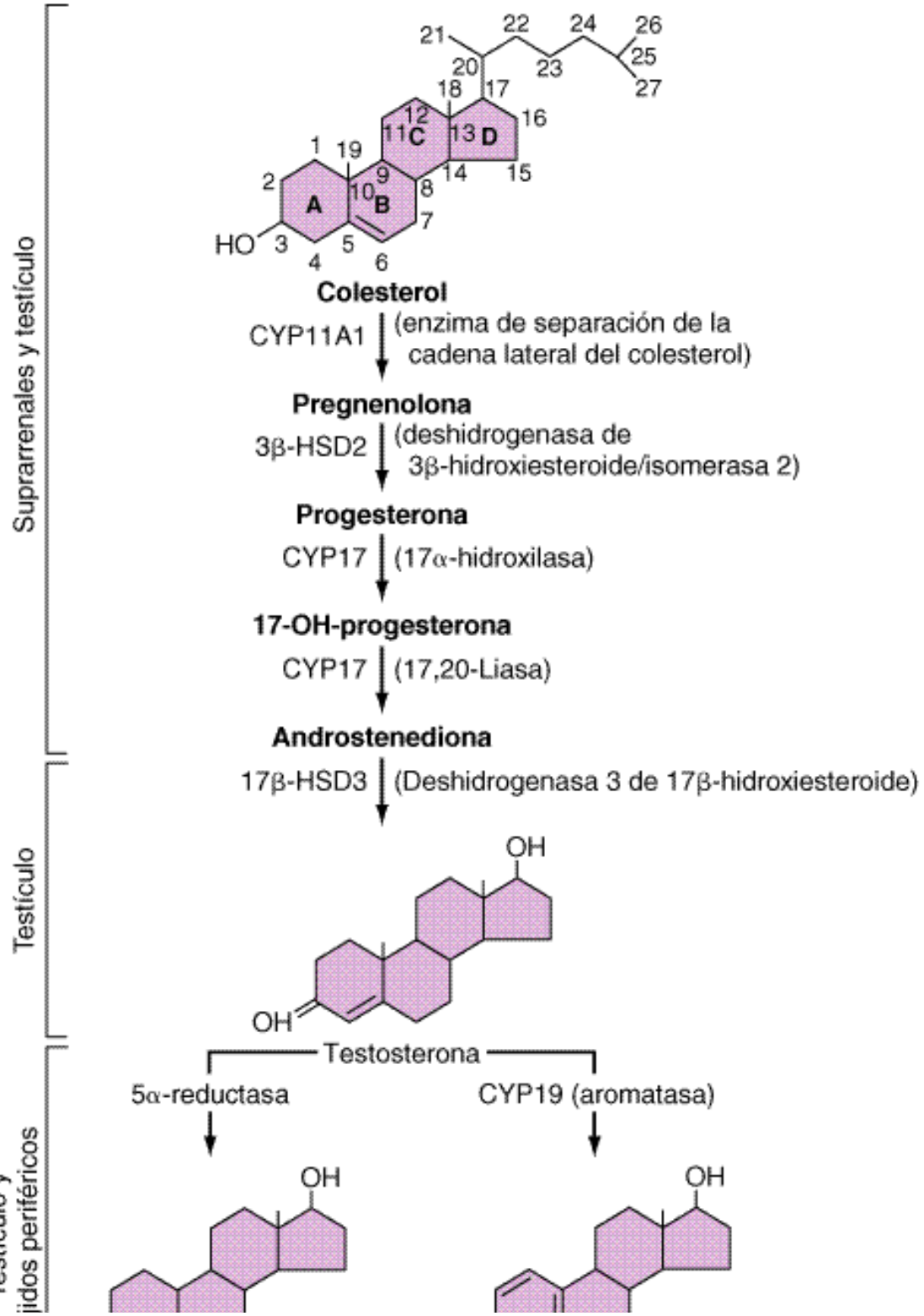
Eje de la gonadotropina hipofisaria en el ser humano, estructura del testículo, túbulo seminífero. E_2, 17β estradiol; DHT, dihidrotestosterona.

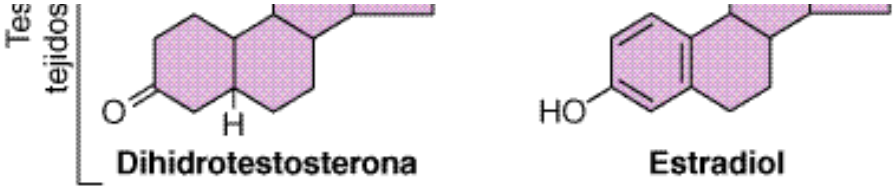
La célula de leydig: síntesis de andrógenos

La hormona luteinizante se une a sus siete receptores transmembrana acoplados a la proteína G para activar la vía del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico. La estimulación del receptor de LH induce a la formación de proteína reguladora aguda de esteroides (*steroid acute regulatory*, StAR), junto con varias enzimas esteroidógenas que intervienen en la síntesis de andrógenos. Las mutaciones del receptor de LH producen hipoplasia o agenesia de las células de Leydig, lo cual subraya la importancia de esta vía para el desarrollo y el funcionamiento de esta población celular. El proceso limitante de la velocidad de síntesis de testosterona es el aporte de colesterol por la proteína StAR a la membrana mitocondrial interna. El receptor de benzodiazepinas que se encuentra en la periferia, una proteína fijadora de colesterol mitocondrial, también constituye un regulador agudo de la esteroidogénesis por la célula de Leydig. En la figura

325-3 se resumen los principales cinco pasos enzimáticos que intervienen en la síntesis de testosterona. Después del transporte de colesterol hacia la mitocondria, el desdoblamiento de la cadena lateral por CYP11A1 para formar pregnenolona es un paso enzimático limitante. Las reacciones de 17α-hidroxilasa y 17,20-liasa son catalizadas por una sola enzima, la CYP17; la modificación postraduccional (fosforilación) de esta enzima en la presencia de cofactores de enzima específicos confiere actividad selectiva a la 17,20-liasa en el testículo y en la zona reticular de la glándula suprarrenal. La testosterona puede convertirse en la DHT, más potente, gracias a la acción de la 5α-reductasa o puede aromatizarse a estradiol bajo la acción de la CYP19 (aromatasa).

FIGURA 325-3.





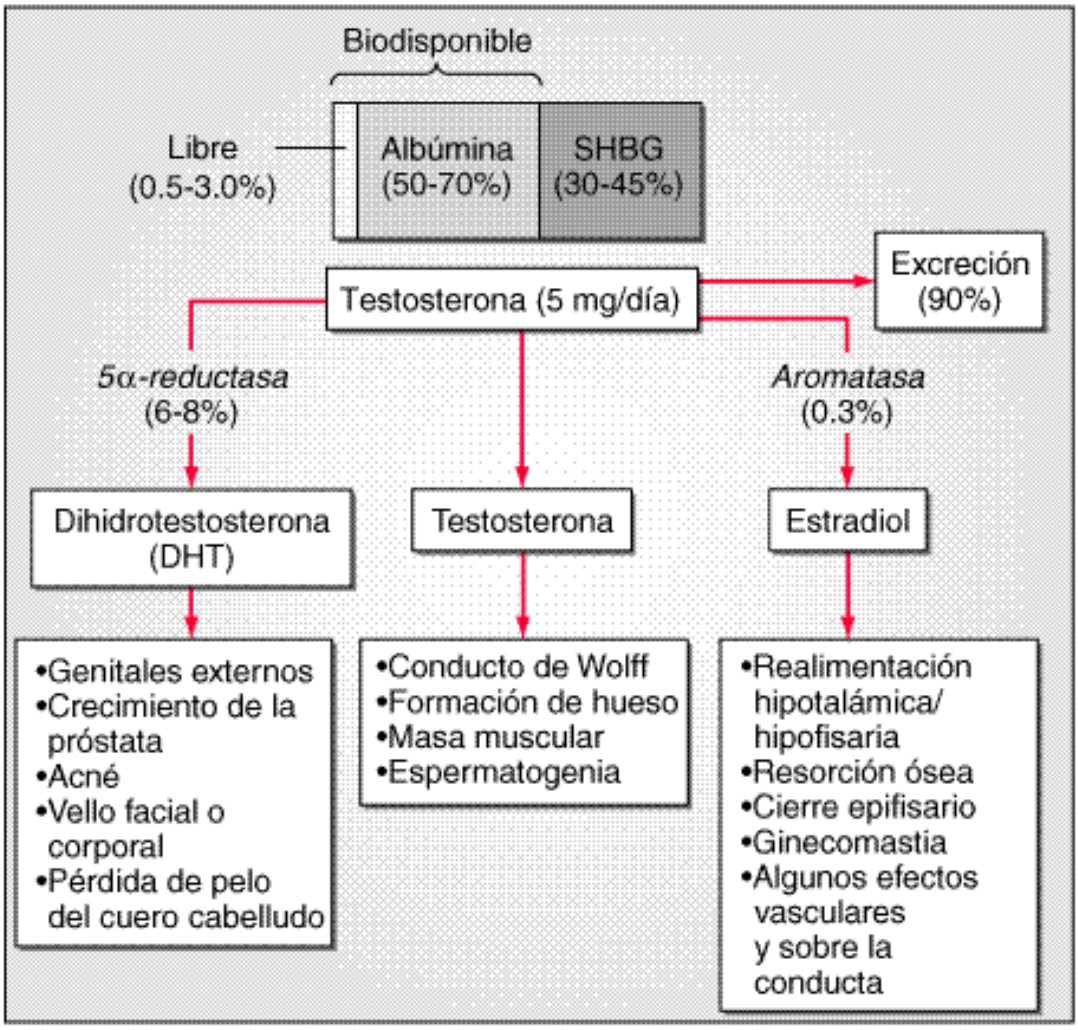
Vía bioquímica de la conversión del esterol de 27 carbonos colesterol en andrógenos y estrógenos.

Transporte y metabolismo de la testosterona

En el varón, 95% de la testosterona de la circulación deriva de la secreción testicular (3 a 10 mg/día). La secreción directa de testosterona por la glándula suprarrenal y la conversión periférica de androstenediona en testosterona, en conjunto, aportan otros 0.5 mg/día de testosterona. Sólo una pequeña cantidad de DHT (70 µg/día) es secretada directamente por los testículos; la mayor parte de la DHT presente en la circulación procede de la conversión periférica de la testosterona.

La testosterona circulante se une a dos proteínas plasmáticas: globulina fijadora de hormona sexual (*sex hormone-binding globulin*, SHBG) y albúmina (fig. 325-4). La SHBG fija la testosterona con mucho mayor afinidad que la albúmina. Sólo 0.5 a 3% de la testosterona total se encuentra en estado libre. De acuerdo con la hipótesis de la "hormona libre", sólo la fracción no fijada tiene actividad biológica; sin embargo, la hormona unida a la albúmina se disocia pronto en los capilares y puede estar biodisponible. Las concentraciones de SHBG se reducen por factores como andrógenos, obesidad, insulina y síndrome nefrótico. A la inversa, la administración de estrógenos, el hipertiroidismo, muchas enfermedades inflamatorias crónicas y el envejecimiento conllevan altas concentraciones de globulina fijadora de hormona sexual.

FIGURA 325-4.



Metabolismo y acciones de los andrógenos. SHBG, globulina fijadora de hormona sexual.

La testosterona es metabolizada de manera predominante en el hígado, aunque se degrada en cierto modo en los tejidos periféricos, ante todo en la próstata y en la piel. En el hígado, la testosterona es convertida por un conjunto de pasos enzimáticos en androsterona, etiocolanolona, dihidrotestosterona y 3-□-androstenediol. Estos compuestos experimentan glucuronización o sulfatación antes de ser excretados por los riñones.

Mecanismo de acción de los andrógenos

El receptor de andrógenos (*androgen receptor*, AR) es homólogo de otras proteínas receptoras nucleares entre las cuales se incluyen los receptores de estrógenos, glucocorticoides y progesterona (cap. 317). El receptor de andrógeno está codificado por un gen situado en el brazo largo del cromosoma X y tiene una masa molecular de cerca de 110 kDa. Una región polimorfa en el extremo amino del receptor, que contiene un número variable de repeticiones de glutamina, modifica la actividad transcripcional del receptor. La proteína AR está distribuida tanto en el citoplasma como en el núcleo. La fijación del andrógeno al AR hace que experimente translocación hacia el núcleo, donde se une al DNA u otros factores de transcripción ya fijados al DNA. El ligando también induce cambios de configuración que permiten el reclutamiento y el ensamble de cofactores específicos de tejido. Por tanto, el AR es un factor de transcripción regulado por ligando. Algunos efectos del andrógeno podrían estar mediados por vías no genómicas de transducción de la señal del AR. La

testosterona se une al AR con 50% de la afinidad de la dihidrotestosterona. El complejo DHT-AR también tiene más termostabilidad, así como una menor tasa de disociación, que el complejo testosterona-AR. Sin embargo, aún no se han dilucidado por entero los fundamentos moleculares de las acciones selectivas de la testosterona por contraposición a las de la dihidrotestosterona.

Los túbulos seminíferos: espermatogenia

Los túbulos seminíferos son asas contorneadas, cerradas, cuyos extremos ambos desembocan en la *rete testis*, una red de conductos eferentes crecientes que acaba por formar el epidídimo (fig. 325-2). Los túbulos seminíferos alcanzan una longitud total de casi 600 m y comprenden alrededor de dos tercios del volumen del testículo. Las paredes de los túbulos están formadas por las células de Sertoli polarizadas, que se adosan a las células mioides peritubulares. Uniones apretadas entre las células de Sertoli crean una barrera hemática-testicular. Las células germinativas constituyen la mayor parte del epitelio seminífero (alrededor de 60%) y se encuentran íntimamente embebidas dentro de las extensiones citoplásmicas de las células de Sertoli, que funcionan como "células nodrizas". Las células germinativas pasan por varias etapas morfológicas características de la espermatogenia, requiriendo más o menos 24 días. Una poza de espermatogonias de tipo A hace las veces de células madre capaces de autorenovación. Los espermatocitos primarios derivan de espermatogonia tipo B y experimentan meiosis antes de avanzar a las espermátides, que maduran y que al final son liberadas por las células de Sertoli como espermatozoides maduros. La acción peristáltica de las células mioides peritubulares transporta el semen hacia los conductos eferentes. Los testículos del adulto normal producen más de 100 millones de espermatozoides por día.

Las mutaciones naturales en el gen *FSH* β y en el receptor de FSH confirman un papel importante, pero no esencial, de esta vía en la espermatogenia. Las mujeres con estas mutaciones presentan hipogonadismo e infertilidad, ya que los folículos ováricos no maduran; los varones muestran grados variables de merma en la espermatogenia, posiblemente a causa de alteraciones en el funcionamiento de las células de Sertoli. Dado que las células de Sertoli producen inhibina B, un inhibidor de la FSH, el daño a los túbulos seminíferos (p. ej., a causa de radiación) causa un aumento selectivo de la FSH. Los andrógenos alcanzan muy altas concentraciones locales en el testículo y son esenciales para la espermatogenia. Diversas citocinas, así como factores de crecimiento, también intervienen en la regulación de la espermatogenia por mecanismos paracrinos y autocrinos. Varios modelos de supresión genética de ratones muestran alteraciones en el desarrollo de las células germinales o de la espermatogenia, presagiando posibles mutaciones que conllevan a infertilidad en el varón. En el ser humano, las microdeleciones de varios genes que intervienen en la síntesis del factor de azoospermia del cromosoma Y (*azoospermia factor*, AZF) (p. ej., el motivo fijador de RNA, *RBM*; que sufre deleción en la azoospermia, *DAZ)* conllevan oligospermia o azoospermia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Valoración clínica y de laboratorio de las funciones reproductoras del varón

Interrogatorio clínico y exploración física

El interrogatorio clínico se enfocará a las etapas de desarrollo, como la pubertad y los brotes de crecimiento, al igual que a sucesos dependientes de los andrógenos, como son las erecciones que se presentan temprano por la mañana, la frecuencia y la intensidad de los pensamientos sexuales y la frecuencia de masturbación o de coito. Si bien la libido y la frecuencia global de actos sexuales disminuyen en los varones con deficiencia de andrógenos, los varones jóvenes con hipogonadismo pueden lograr erecciones por reacción a estímulos eróticos visuales. Los varones con deficiencia de andrógenos adquirida a menudo refieren menos energía y más irritabilidad.

La exploración física se enfocará a las características sexuales secundarias como son crecimiento del pelo, posible ginecomastia, volumen testicular, próstata y proporciones de estatura y cuerpo. Las proporciones eunucoidales se definen como una envergadura >2 cm mayor que la estatura y sugiere que la deficiencia de andrógenos ocurrió antes de la fusión epifisaria. El crecimiento del vello en el rostro, las axilas, el tórax y la región del pubis depende de los andrógenos; sin embargo, los cambios pueden no ser notorios a menos que la deficiencia hormonal sea grave y prolongada. Los antecedentes étnicos también influyen en la intensidad del crecimiento del vello (cap. 44). El mejor método para medir el volumen testicular es utilizando un orquidómetro de Prader. Los testículos tienen una longitud que fluctúa entre 3.5 y 5.5 cm, lo cual corresponde a un volumen de 12 a 25 ml. La edad avanzada no influye en el tamaño testicular, si bien la consistencia puede volverse menos firme. Los varones asiáticos por lo general tienen testículos de menor tamaño que los europeos occidentales, independientemente de las diferencias en el tamaño corporal. Debido al posible papel que desempeña en la infertilidad, se investigará la presencia de varicocele mediante palpación mientras el paciente está de pie; es más común en el lado izquierdo. Los pacientes con el síndrome de Klinefelter tienen una notable reducción de los volúmenes testiculares (1 a 2 ml). En el hipogonadismo hipogonadotrópico congénito, los volúmenes testiculares proporcionan un índice satisfactorio respecto al grado de deficiencia de gonadotropina y a la posibilidad de respuesta a tratamiento.

Determinaciones de gonadotropina y de inhibina

La hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante se determinan utilizando análisis inmunorradiométricos, inmunofluorométricos o quimioluminiscentes en dos localizaciones, estos

análisis muestran muy baja reactividad cruzada con otras hormonas lipoproteínicas de la hipófisis y con la gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG) y poseen una sensibilidad suficiente para medir los niveles bajos presentes en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico. En los varones con un bajo nivel de testosterona, una valoración de LH puede distinguir el hipogonadismo hipergonadotrópico (LH alta) del hipogonadotrópico (LH baja o escasamente normal). Una elevación de los valores de LH indica un defecto primario al nivel testicular, en tanto que un valor bajo o inapropiadamente normal de LH sugiere un defecto del eje hipotalámico-hipofisario. Las pulsaciones de LH ocurren más o menos cada 1 a 3 h en los varones normales. Por consiguiente, los niveles de gonadotropina fluctúan y las muestras deben reunirse o repetirse el análisis cuando los resultados sean equívocos. La FSH se caracteriza por menos pulsaciones que la LH, ya que su vida media es más prolongada. El aumento en la FSH es indicio de daño a los túbulos seminíferos. La inhibina B, un producto de la célula de Sertoli que suprime a la FSH, se encuentra reducida en estas circunstancias. La inhibina B es un dímero con subunidades α-β_B y se determina mediante inmunoanálisis de dos localizaciones.

Pruebas de estimulación con GnRH

La prueba de GnRH se lleva a cabo determinando las concentraciones basales de LH y FSH y a los 30 y 60 min después de la administración intravenosa de 100 µg de GnRH. Una respuesta mínimamente aceptable es un aumento del doble de la LH y un aumento de 50% en el nivel de FSH. En el período prepúbere o en caso de deficiencia grave de GnRH, la gonadotropina puede no responder a una sola carga de GnRH, en virtud de que no ha sido preparada por la GnRH hipotalámica endógena; en estos pacientes, la capacidad de respuesta a la GnRH puede restablecerse mediante la administración pulsátil y crónica de GnRH. Con la disponibilidad de ensayos sensibles y específicos para LH, rara vez se utilizan las pruebas de estimulación con GnRH, a no ser para valorar el funcionamiento del eje gonadotrópico en pacientes que se sometieron a cirugía de la hipófisis o que tienen una lesión ocupante de espacio en la región del hipotálamo y la hipófisis.

Análisis de testosterona

Testosterona total

La testosterona total incluye la hormona libre y la unida a proteínas y se determina mediante radioinmunoanálisis o análisis inmunométricos. Una sola muestra extraída al azar proporciona una buena aproximación de las concentraciones promedio de testosterona, sin olvidar que los niveles de esta hormona fluctúan por reacción a las pulsaciones de LH. La testosterona, en general, tiene niveles más bajos a horas avanzadas de la tarde y se reduce en caso de enfermedades agudas. La concentración de testosterona en los varones jóvenes sanos fluctúa entre 300 y 1 000 ng/100 ml casi en todos los laboratorios. Las alteraciones de los niveles de SHBG a consecuencia de envejecimiento, obesidad, algunos medicamentos, enfermedades crónicas o por factores congénitos, pueden influir en los niveles totales de testosterona.

Medición de la testosterona libre

La mayor parte de la testosterona de la circulación sanguínea está unida a SHBG y a la albúmina; sólo de 0.5 a 3% de la testosterona de la circulación no está fijada y se encuentra "libre". Las concentraciones de testosterona libre pueden calcularse utilizando algoritmos basados en las concentraciones totales de testosterona y de SHBG. El mejor método para medir la fracción libre es mediante la diálisis de equilibrio. Los métodos que emplean análogos trazadores son relativamente económicos y cómodos, pero menos fiables, ya que los cambios de la SHBG afectan a los resultados. La testosterona biodisponible está representada por la testosterona libre más la que se encuentra débilmente unida a la albúmina; puede estimarse mediante el método de precipitación con sulfato de amonio.

Prueba de estimulación con hCG

La prueba de estimulación con hCG se lleva a cabo administrando una sola inyección de 1 500 a 4 000 UI de hCG por vía intramuscular y determinando los niveles de testosterona en condiciones basales y 24, 48, 72 y 120 h después de la inyección. Un régimen alternativo implica tres inyecciones de 1 500 U de hCG en días sucesivos y la medición de testosterona 24 h después de aplicada la última dosis. Una respuesta aceptable a la hCG es una duplicación de la concentración de testosterona en los varones adultos. En niños prepúberes, un aumento de la testosterona a >150 ng/100 ml indica la presencia de tejido testicular. La falta de respuesta señala la ausencia de tejido testicular o una alteración importante del funcionamiento de las células de Leydig. La medición de MIS, un producto de la célula de Sertoli, también se utiliza para detectar la presencia de testículos en niños prepúberes con criptorquidia.

Análisis de semen

El análisis de semen es el paso más importante en la evaluación de la infertilidad masculina (cap. 45). Se recolectan las muestras mediante la masturbación tras un período de abstinencia de dos a tres días. Los volúmenes de semen y las concentraciones de espermatozoides varían considerablemente en los varones fértiles y pueden requerirse varias muestras antes de concluir que los resultados son anormales. Se llevará a cabo el análisis en un lapso no mayor de 1 h después de obtener la muestra. El volumen de eyaculación normal es de 2 a 6 ml y contiene cuentas de espermatozoides >20 millones/ml, con una motilidad >50% y una morfología normal en >15%. No obstante, algunos varones con cuentas de espermatozoides bajas son fértiles. Se pueden llevar a cabo diversas pruebas sobre el funcionamiento de los espermatozoides en los laboratorios especializados, pero éstas añaden relativamente poco a las opciones de tratamiento.

Biopsia testicular

La biopsia testicular es de utilidad en algunos pacientes con oligospermia o azoospermia, como ayuda para el diagnóstico e indicación sobre la factibilidad de tratamiento. Bajo anestesia local, se lleva a cabo la biopsia mediante aspiración con aguja fina para obtener tejido y analizarlo desde el punto de vista histológico. Como alternativa, se pueden realizar muestras de biopsia abiertas bajo

anestesia local o general cuando se requiere más tejido. Una biopsia normal en un varón azoospérmico con un nivel de FSH normal sugiere obstrucción del conducto deferente, lo cual se corrige por medios quirúrgicos. La biopsia sirve también para reunir espermatozoides y utilizarlos para la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI) y clasificar trastornos como la hipoespermatogenia (todas las etapas presentes, pero en números reducidos), detenimiento de la célula germinal (por lo general, en la etapa de espermatocito primario) y síndrome de únicamente células de Sertoli (células germinativas ausentes) o de hialinización (esclerosis con ausencia de elementos celulares).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de la diferenciación sexual

Véase el capítulo 328

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de la pubertad

Pubertad precoz

La pubertad en niños de menos de nueve años de edad se considera precoz. La *precocidad isosexual* representa un desarrollo sexual prematuro compatible con el sexo fenotípico e incluye características como el desarrollo del vello facial y crecimiento fálico. La precocidad isosexual se divide según sus causas dependientes de gonadotropinas e independientes de gonadotropina del exceso de andrógenos (cuadro 325-1). La *precocidad heterosexual* constituye el desarrollo prematuro de características feminizantes en niños varones, como el desarrollo de la mama.

Cuadro 325-1. Causas de pubertad precoz o tardía en niños

I. Pubertad precoz
A. Dependiente de las gonadotropinas
1. Idiopática
2. Hamartoma u otras lesiones hipotalámicas
3. Tumores o estados inflamatorios del sistema nervioso central
B. Independiente de las gonadotropinas
1. Hiperplasia suprarrenal congénita
2. Tumor secretor de hCG
3. Síndrome de McCune-Albright
4. Mutación activadora del receptor de LH
5. Andrógenos exógenos
II. Pubertad tardía
A. Retraso constitucional en el crecimiento y la pubertad
B. Trastornos generalizados
1. Enfermedades crónicas
2. Desnutrición
3. Anorexia nerviosa
C. Tumores del SNC y su tratamiento (radioterapia y cirugía)

D. Causas hipotalámicas-hipofisarias de insuficiencia puberal (gonadotropinas bajas)
1. Trastornos congénitos (cuadro 325-2)
a. Síndromes hipotalámicos (p. ej., de Prader-Willi)
b. Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático)
c. Síndrome de Kallman
d. Mutaciones en el receptor de GnRH
e. Hipoplasia suprarrenal congénita
f. Mutaciones de *PROP1*
g. Otras mutaciones que afectan al desarrollo/funcionamiento hipofisario
2. Trastornos adquiridos
a. Tumores hipofisarios
b. Hiperprolactinemia
E. Causas gonadales de insuficiencia puberal (gonadotropinas altas)
1. Síndrome de Klinefelter
2. Criptorquidia bilateral o anorquia
3. Orquitis
4. Quimioterapia o radioterapia
F. Insensibilidad a los andrógenos

Nota: SNC, sistema nervioso central; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

Cuadro 325-2. Causas de hipogonadismo hipogonadotrópico congénito

Gen	Locus	Herencia	Manifestaciones concomitantes
KAL1	Xp22	Ligada a X	Anosmia, agenesia renal, sincinesia, labio leporino o paladar hendido, defectos oculomotores/visuales-espaciales, malrotaciones intestinales
FGFR1	8p11-p12	AD	Anosmia, labio leporino o paladar hendido, sincinesia, sindactilia
LEP	7q31	AR	Obesidad
LEPR	1p31	AR	Obesidad
PC1	5q15-21	AR	Obesidad, diabetes mellitus, deficiencia de ACTH
HESX1	3p21	AR	Displasia septoóptica, CPHD
		AD	Insuficiencia aislada de GH
LHX3	9q34	AR	CPHD (sin afección de ACTH), rigidez de la región cervical
PROP1	5q35	AR	CPHD (por lo general sin afección de ACTH)
GPR54	19p13	AR	Ninguna

GNRHR	4q21	AR	Ninguna
FSH β	11p13	AR	↑ LH
LH β	19q13	AR	↑ FSH
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	Insuficiencia suprarrenal primaria, reversión de sexo XY
DAX1 (NR0B1)	Xp21	Ligada a X	Insuficiencia suprarrenal primaria, alteración de la espermatogenia

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CPHD, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (*combined pituitary hormone deficiency*); KAL1, gen de intervalo-1; FGFR1, receptor del factor de crecimiento fibroblástico 1 (*fibroblast growth factor receptor 1*); LEP, leptina; LEPR, receptor de leptina; PC1, convertasa de prohormona 1 (*prohormone convertase 1*); HESX1, gen de homeocaja expresado en células madre embrionarias 1; LHX3, gen de homeocaja LIM 3 (*LIM homeobox gen 3*); PROP1, profeta de Sima 1; GPR54, receptor 54 acoplado a la proteína G (*G protein-coupled receptor 54*); GNRHR, receptor de hormona liberadora de gonadotropina; FSHβ, subunidad beta de la hormona estimulante del folículo; LHβ, subunidad beta de la hormona luteinizante; SF1, factor esteroidógeno 1 (*steroidogenic factor 1*); DAX1, reversión de sexo sensible a dosificación, hipoplasia congénita adrenal, cromosoma X (d*osage-sensitive sex-reversal*, a*drenal hypoplasia congenita*, X-*chromosome*).

Pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas

A este trastorno también se le denomina *pubertad precoz central* (*central precocious puberty*, CPP) y es menos común en niños que en niñas. Se debe a la activación prematura del generador de pulsación de GnRH, en ocasiones consecutiva a lesiones del sistema nervioso central (SNC) como son hamartomas hipotalámicos, pero a menudo idiopática. La pubertad precoz central se caracteriza por niveles de gonadotropina inapropiadamente altos para la edad. Puesto que ha ocurrido la preparación de la hipófisis, la GnRH desencadena respuestas de LH y FSH típicas de las observadas en la pubertad o en los adultos. Habrán de obtenerse imágenes de resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) para descartar una masa, un defecto anatómico o un proceso infeccioso o inflamatorio.

Pubertad precoz independiente de las gonadotropinas

Este grupo de trastornos incluye tumores secretores de hCG; hiperplasia suprarrenal congénita; tumores productores de esteroides sexuales y que afectan al testículo, suprarrenales u ovario; administración accidental o deliberada de esteroides sexuales exógenos; hipotiroidismo y mutaciones activadoras del receptor a LH o la subunidad G_{sa}. En estos casos, están aumentados los niveles de andrógenos de los testículos o de las suprarrenales, pero están bajos los de gonadotropinas.

Pubertad precoz familiar limitada al varón

Se transmite con carácter autosómico dominante. Se debe a mutaciones activadoras del receptor a LH, lo cual lleva a la estimulación constitutiva de la vía del AMP cíclico y producción de testosterona. A este trastorno también se le denomina *testotoxicosis*. Las manifestaciones clínicas incluyen virilización prematura en niños, aceleración del crecimiento en las primeras etapas de la infancia y

una edad ósea avanzada, seguida de una fusión epifisaria prematura. La testosterona muestra cifras altas y la hormona luteinizante está suprimida. Las opciones de tratamiento incluyen los inhibidores de la síntesis de testosterona (p. ej., ketoconazol), los antagonistas del receptor de andrógenos (p. ej., flutamida) y los inhibidores de la aromatasa (p. ej., anastrazol).

Síndrome de McCune-Albright

Se trata de un trastorno esporádico causado por mutaciones activadoras somáticas (poscigóticas) en la sub-unidad G_{sa} que enlaza los receptores acoplados a la proteína G con las vías de señalización intracelular (cap. 334). Las mutaciones alteran la actividad de la trifosfatasa de guanosina de la proteína G_{sa}, lo cual origina la activación constitutiva de la adenililciclasa. Al igual que las mutaciones activadoras del receptor de LH, esto estimula la producción de testosterona y ocasiona una pubertad precoz que es independiente de las gonadotropinas. Además de la precocidad sexual, los individuos afectados pueden tener un funcionamiento autónomo de las glándulas suprarrenales, hipófisis y tiroides. Las manchas café con leche son lesiones cutáneas características que reflejan el inicio de las mutaciones somáticas en los melanocitos durante el desarrollo embrionario. La displasia fibrosa poliostótica es causada por la activación de la vía del receptor de la hormona paratiroidea en el tejido óseo. El tratamiento es similar al de los pacientes con mutaciones activadoras del receptor de LH. Se han utilizado bisfosfonatos para tratar las lesiones óseas.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Los niños con hiperplasia suprarenal congénita (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH) que no son bien controlados con la supresión de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) mediante el uso de glucocorticoides pueden desarrollar virilización prematura a causa de la excesiva síntesis de andrógenos por las glándulas suprarrenales (caps. 321 y 328). La hormona luteinizante se encuentra en niveles bajos y los testículos tienen un tamaño pequeño. En raras ocasiones, se desarrollan residuos suprarrenales dentro de los testículos a causa de la estimulación crónica por la hormona adrenocorticotrópica.

Precocidad sexual heterosexual

El crecimiento de las mamas en niños prepúberes puede obedecer a un exceso de aromatasa de origen familiar, tumores productores de estrógeno en la glándula suprarrenal, tumores testiculares de células de Sertoli, fumadores de marihuana o uso de estrógenos. En ocasiones, los tumores de células germinales que secretan hCG pueden acompañarse de crecimiento de la mama, debido a la estimulación excesiva de la producción de estrógenos (véase "Ginecomastia", más adelante en el presente capítulo).

ESTUDIO DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE

Una vez que se verifica el desarrollo precoz, habrán de cuantificarse los niveles séricos de LH y FSH para definir si están aumentadas las gonadotropinas en relación con la edad cronológica

(dependiente de las gonadotropinas) o si está ocurriendo una secreción de esteroides sexuales independiente de LH y FSH (independiente de las gonadotropinas). En los niños con pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas, se descartarán lesiones del sistema nervioso central mediante el interrogatorio, el examen neurológico y las imágenes de resonancia magnética de la cabeza. Si no se encuentran causas orgánicas, quedará el diagnóstico de precocidad central idiopática. Los pacientes con altos niveles de testosterona pero con supresión de las concentraciones de hormona luteinizante tienen precocidad sexual independiente de las gonadotropinas; en estos casos, habrán de medirse el sulfato de DHEA (*DHEA sulfate*, DHEAS) y la 17α-hidroxiprogesterona. Los altos niveles de testosterona y de 17α-hidroxiprogesterona sugieren la posibilidad de hiperplasia suprarrenal congénita a consecuencia de deficiencia de 21α-hidroxilasa u 11β-hidroxilasa. Si están elevados los niveles de testosterona y DHEAS, se descartarán tumores de las glándulas suprarrenales mediante la obtención de un estudio de tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de estas glándulas. Los pacientes con niveles altos de testosterona pero sin un aumento de la 17α-hidroxiprogesterona o del DHEAS se someterán a una valoración cuidadosa de los testículos mediante palpación y ecografía para descartar una neoplasia de las células de Leydig. Las mutaciones activadoras del receptor de LH habrán de considerarse en niños con pubertad precoz independiente de las gonadotropinas en quienes se hayan descartado una hiperplasia suprarrenal congénita, abuso de andrógenos y neoplasias suprarrenales y testiculares.

Tratamiento

En los pacientes con una causa identificada (p. ej., una lesión del sistema nervioso central o un tumor testicular), el tratamiento se orientará al trastorno subyacente. En los individuos con una CPP idiopática, se pueden utilizar análogos de GnRH de acción prolongada para suprimir las gonadotropinas y disminuir la testosterona, detener el desarrollo puberal precoz, retardar la maduración ósea acelerada y evitar el cierre temprano de las epífisis. El tratamiento será más eficaz para aumentar la estatura final de adulto si se inicia antes de los seis años. La pubertad se reanuda después de suspender el análogo de GnRH. El asesoramiento es un aspecto importante de la estrategia del tratamiento global. En niños con pubertad precoz independiente de las gonadotropinas, se han utilizado de manera empírica los inhibidores de la esteroidogénesis como el ketoconazol y antagonistas de AR, si bien, no se tienen datos procedentes de investigaciones clínicas.

Pubertad tardía

Se dice que hay un retraso de la pubertad del varón cuando ésta no ha aparecido hacia los 14 años de edad, es decir, con 2 a 2.5 desviaciones estándar por encima de la media de los niños sanos. La pubertad tardía es más común en los niños que en las niñas. Hay cuatro categorías principales de pubertad tardía: 1) retraso constitucional del crecimiento y la pubertad (en promedio, 60% de los casos); 2) hipogonadismo hipogonadotrópico funcional causado por enfermedades generalizadas o desnutrición (alrededor de 20% de los casos); 3) hipogonadismo hipogonadotrópico causado por defectos genéticos o adquiridos de la región hipotalámico-hipofisaria (casi 10% de los casos), y 4)

hipogonadismo hipergonadotrópico consecutivo a insuficiencia gonadal primaria (en promedio, 15% de los casos) (cuadro 325-1). El hipogonadismo hipogonadotrópico funcional es más común en las niñas que en los niños. Se identifican causas permanentes de hipogonadismo hipogonadotrópico o hipergonadotrópico en <25% de los niños con pubertad tardía.

ESTUDIO DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE

Se verificará cualquier antecedente de enfermedad generalizada, trastornos de la alimentación, ejercicio excesivo, problemas sociales y psicológicos así como patrones anormales de crecimiento longitudinal durante la infancia. Los niños con retraso de la pubertad pueden tener una inmadurez emocional y física concomitante en relación con sus compañeros, lo cual puede ser fuente de ansiedad. La exploración física se enfocará a la estatura; la envergadura; el peso; los campos visuales y las características sexuales secundarias, que incluyen el crecimiento del vello, el volumen testicular, el tamaño fálico y el enrojecimiento y adelgazamiento escrotal. Un tamaño testicular de más de 2.5 cm suele indicar que el niño ha entrado en la pubertad.

El principal reto diagnóstico estriba en distinguir a aquéllos con retraso constitucional, que avanzarán hacia la pubertad a una edad más tardía, de aquéllos con un proceso patológico subyacente. Se sospechará un retraso constitucional cuando exista un antecedente familiar y cuando haya un retraso de la edad ósea y una estatura corta. La GnRH pulsátil debe preparar a la hipófisis antes de que comiencen a sintetizarse y secretarse normalmente la hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante. En consecuencia, en los pacientes con retraso constitucional, deficiencia de GnRH o trastornos de la hipófisis (véase antes en el presente capítulo, "Pruebas de estimulación con GnRH") se observarán respuestas débiles a la administración de GnRH exógena. Por otra parte, los niveles basales de gonadotropina normales bajos o una respuesta normal a la administración de GnRH exógena son compatibles con una etapa temprana de la pubertad, que a menudo va precedida de la secreción nocturna de GnRH. Por consiguiente, el retraso constitucional es un diagnóstico de exclusión que requiere evaluación progresiva hasta el inicio de la pubertad y el brote de crecimiento.

Tratamiento

Si se considera apropiado el tratamiento, se puede comenzar con 25 a 50 mg de enantato de testosterona o cipionato de testosterona cada dos semanas o mediante el empleo de un parche de testosterona de 2.5 mg o gel de testosterona de 25 mg. Dado que la aromatización de la testosterona a estrógenos es forzosa para mediar los efectos andrógenos sobre la fusión epifisiaria, el tratamiento concomitante con inhibidores de aromatasa permitirá lograr una mayor estatura final en la adultez. El tratamiento con testosterona se interrumpirá después de seis meses para definir si sobrevino la secreción endógena de LH y de FSH. Se considerarán otras causas de pubertad tardía cuando haya manifestaciones clínicas concomitantes o cuando los niños no entran espontáneamente en la pubertad después de un año de observación o tratamiento.

En muchos casos de posible retraso constitucional de la pubertad, basta con tranquilizar al paciente,

sin administrar tratamiento hormonal. Sin embargo, a menudo no se aprecia correctamente el impacto del retraso del crecimiento y el avance en la pubertad sobre las relaciones sociales de un niño y su rendimiento escolar.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos del eje reproductor masculino durante la adultez

Hipogonadismo hipogonadotrópico

En virtud de que la hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante son hormonas tróficas para los testículos, las alteraciones de la secreción de estas gonadotropinas hipofisarias producen hipogonadismo secundario, caracterizado por niveles bajos de testosterona en pacientes con valores bajos de LH y FSH. En las personas con deficiencias más graves se observan una ausencia completa de desarrollo puberal, infantilismo sexual y, en algunos casos, hipospadias y criptorquidia. Los pacientes con deficiencia parcial de gonadotropinas tienen un retraso o detenimiento del desarrollo sexual. Los perfiles secretorios de LH en 24 h son heterogéneos en individuos con hipogonadismo hipogonadotrópico, como reflejo de la variabilidad de las anormalidades de la frecuencia de amplitud de las pulsaciones de secreción de LH. En casos graves, los valores basales de LH se encuentran bajos y no hay pulsaciones en la secreción de esta hormona. Un subgrupo menor de pacientes tiene pulsos de LH de baja amplitud o una frecuencia de pulsaciones notablemente reducida. En ocasiones, sólo ocurren las pulsaciones de secreción de LH ligadas al sueño, lo cual hace recordar el patrón observado en las primeras etapas de la pubertad. El hipogonadismo hipogonadotrópico puede clasificarse en trastornos congénitos y adquiridos. Los trastornos congénitos muy comúnmente implican deficiencia de GnRH, con la consiguiente deficiencia de gonadotropinas. Los trastornos adquiridos son mucho más comunes que los congénitos y pueden deberse a diversas lesiones ocupativas al nivel sillar o a enfermedades infiltrativas del hipotálamo o la hipófisis.

Trastornos congénitos que conllevan deficiencia de gonadotropinas

La mayor parte de los casos de hipogonadismo hipogonadotrópico congénito son idiopáticos, no obstante las pruebas endocrinas amplias y los estudios de imágenes de la región sillar. Entre las causas conocidas, el hipogonadismo hipogonadotrópico familiar puede transmitirse como un rasgo ligado a X (20%), autosómico recesivo (30%) o autosómico dominante (50%). Algunos individuos con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (*idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*, IHH) tienen mutaciones esporádicas en los mismos genes que producen las formas hereditarias del trastorno. El *síndrome de Kallmann* es un trastorno ligado al cromosoma X ocasionado por mutaciones en el gen *KAL1* que codifica la síntesis de anosmina, una proteína que media la migración de progenitores neurales del bulbo olfativo y neuronas productoras de GnRH. Estos

individuos tienen deficiencia de GnRH y combinaciones variables de anosmia o hiposmia, defectos renales y anormalidades neurológicas que incluyen movimientos en espejo. La secreción de gonadotropinas y la fertilidad pueden restablecerse mediante la administración de GnRH pulsátil o la restitución de gonadotropinas. Las mutaciones en el gen *FGFR1* producen una forma autosómica dominante de hipogonadismo hipogonadotrópico que semeja clínicamente al síndrome de Kallmann. El producto del gen *FGFR1* podría ser el receptor para el producto del gen *KAL1*, anosmina, lo cual explicaría la similitud de las manifestaciones clínicas. Aún no se han dilucidado otras causas autonómicas dominantes. El hipogonadismo hipogonadotrópico ligado a X también ocurre en caso de hipoplasia suprarrenal congénita, un trastorno causado por mutaciones en el gen *DAX1*, el cual codifica la síntesis de un receptor nuclear en la glándula suprarrenal y el eje reproductor. La *hipoplasia suprarrenal congénita* se caracteriza por la falta de desarrollo de la zona adulta de la corteza suprarrenal, con la consiguiente insuficiencia suprarrenal neonatal. La pubertad por lo general no se presenta o sufre detenimiento, reflejando grados variables de deficiencia de gonadotropinas. Si bien la diferenciación sexual es normal, algunos pacientes tienen disgenesia testicular y alteraciones en la espermatogenia, pese a la reposición de gonadotropinas. Las *mutaciones del receptor de GnRH* aportan cerca de 40% de los casos autonómicos recesivos y 10% de los casos esporádicos de hipogonadismo hipogonadotrópico. Estos pacientes tienen una reducida respuesta de LH a la administración de GnRH exógena. Algunas mutaciones del receptor alteran la afinidad de fijación de GnRH, permitiendo respuestas al parecer normales a las dosis farmacológicas de GnRH exógena. Las mutaciones en el receptor acoplado a la proteína G, GPR54, producen deficiencia de gonadotropina sin anosmia. Los pacientes conservan la capacidad de respuesta a la GnRH exógena, lo que sugiere una anormalidad en la vía neural que controla la liberación de GnRH. En ciertos casos se han descrito mutaciones recesivas en los genes *LH*β o *FSH*β en pacientes con deficiencias selectivas de estas gonadotropinas. No se han encontrado deleciones o mutaciones del gen *GnRH* en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Diversos factores de transcripción de homeodominio intervienen en el desarrollo y la diferenciación de las células especializadas en la producción de hormonas de la glándula hipófisis (cuadro 325-2). Los pacientes con mutaciones de *PROP1* tienen una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias que incluye GH, prolactina (PRL), hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH), LH y FSH, pero no ACTH. Las mutaciones de *LHX3* producen deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias junto con rigidez de la región cervical. Las mutaciones de *HESX1* ocasionan displasia septoóptica y deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias.

El *síndrome de Prader-Willi* se caracteriza por obesidad, musculatura hipotónica, retraso mental, hipogonadismo, estatura corta y manos y pies pequeños. Se trata de un trastorno de grabación genómica causado por deleciones de la porción proximal del cromosoma 15q derivado del padre o por la disociación uniparental de los alelos maternos (cap. 57). El *síndrome de Laurence-Moon* es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por obesidad, hipogonadismo, retraso mental, polidactilia y retinitis pigmentosa. Las mutaciones recesivas de leptina o de su receptor producen obesidad grave y detenimiento de la pubertad, al parecer a causa de una deficiencia hipotalámica

de GnRH (cap. 64).

Trastornos hipogonadotrópicos adquiridos

Enfermedades graves, estrés, desnutrición y ejercicio

Estos factores pueden producir deficiencias reversibles de las gonadotropinas. Si bien la deficiencia de gonadotropinas y la disfunción reproductora están bien documentadas en estos trastornos en mujeres, los varones manifiestan respuestas similares pero menos acentuadas. A diferencia de las mujeres, la mayoría de los varones corredores y otros deportistas de resistencia muestran niveles normales de gonadotropina y esteroides sexuales, pese a una grasa corporal baja y al ejercicio intensivo frecuente. Los niveles de testosterona descienden al inicio de la enfermedad y se recuperan durante el restablecimiento del paciente. La magnitud de la supresión de gonadotropina por lo general se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Aunque el hipogonadismo hipogonadotrópico es la causa más común de deficiencia de andrógeno en pacientes con enfermedades agudas, algunos tienen elevación de los niveles de LH y FSH, lo cual sugiere una disfunción gonadal primaria. Se desconoce la fisiopatología de la disfunción reproductora durante las enfermedades agudas, pero es posible que entrañe una combinación de efectos de las citocinas, de los glucocorticoides o de ambos a la vez. Hay una alta frecuencia de bajos niveles de testosterona en personas con enfermedades crónicas como la infección por VIH, la nefropatía en etapa terminal, la neumopatía obstructiva crónica y muchos tipos de cáncer, lo mismo que en pacientes que reciben glucocorticoides. Alrededor de 20% de los varones infectados por el VIH y con bajos niveles de testosterona presentan valores altos de LH y FSH; estos pacientes supuestamente tienen una disfunción testicular primaria. La proporción restante, de 80%, tiene niveles normales o bajos de hormona luteinizante y de hormona foliculoestimulante; estos varones tienen un defecto hipotalámico-hipofisario central o un defecto doble que afecta tanto al testículo como a los centros hipotalámicos-hipofisarios. La emaciación muscular es común en las enfermedades crónicas relacionadas con el hipogonadismo, lo cual también origina debilidad, mala calidad de vida y pronóstico adverso de la enfermedad. Hay un gran interés por explorar estrategias que puedan revertir la deficiencia de andrógenos o atenuar la sarcopenia inherente a las enfermedades crónicas.

En los varones que consumen gran cantidad de marihuana se observa disminución de la secreción de testosterona y de la producción de espermatozoides. El mecanismo del hipogonadismo inducido por la marihuana es la menor secreción de GnRH. La ginecomastia observada en usuarios de marihuana también es producida por los estrógenos de la planta en preparados no purificados.

Obesidad

En los varones con obesidad leve a moderada, los niveles de SHBG disminuyen en proporción con el grado de obesidad, lo que origina menores niveles totales de testosterona. Sin embargo, los niveles de testosterona libre por lo general permanecen dentro de los límites normales. El descenso de los niveles de SHBG se debe a un aumento de la insulina en la circulación sanguínea, la cual inhibe la

producción de SHBG. Los niveles de estradiol son más altos en varones obesos que en testigos sanos, no obesos, debido a la aromatización de la testosterona a estradiol en el tejido adiposo. La pérdida de peso conlleva una reversión de estas anormalidades, lo que incluye un aumento en los niveles totales y libres de testosterona y una disminución en los niveles de estradiol. Un subgrupo de varones con obesidad masiva tiene un defecto del eje hipotalámico-hipofisario según sugieren los bajos niveles de testosterona libre y la ausencia de elevación de las gonadotropinas.

Hiperprolactinemia

(véase también cap. 318) Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico presentan cifras altas de prolactina. Esta hormona inhibe la secreción hipotalámica de GnRH de manera directa o a través de la modulación de vías dopaminérgicas tuberoinfundibulares. Un tumor secretor de prolactina también puede destruir los tejidos gonadotrópicos circundantes, al invadir o comprimir el tallo de la hipófisis. El tratamiento con agonistas de la dopamina revierte la deficiencia de gonadotropina, si bien hay una demora en relación con la supresión de prolactina.

Lesiones ocupativas sillares

Las lesiones neoplásicas y no neoplásicas del hipotálamo o de la hipófisis pueden afectar de manera directa o indirecta la función gonadotrópica. En los adultos, los adenomas hipofisarios constituyen la categoría más amplia de lesiones ocupativas de espacio que afectan la producción de gonadotropina y de otras hormonas de la hipófisis. Los adenomas hipofisarios que se extienden hacia la región suprasillar pueden alterar la secreción de GnRH y aumentar levemente la secreción de prolactina (por lo general <50 μg/L), debido a alteraciones en la inhibición tónica por las vías dopaminérgicas. Estos tumores deberán distinguirse de los prolactinomas, los cuales típicamente secretan mayores niveles de PRL. La presencia de diabetes insípida sugiere la posibilidad de un craneofaringioma, un trastorno infiltrativo u otras lesiones hipotalámicas (cap. 319).

Hemocromatosis

(véase también cap. 336) Tanto la hipófisis como los testículos resultan afectados por el depósito excesivo de hierro. Sin embargo, el defecto hipofisario es la lesión predominante en la mayoría de los pacientes con hemocromatosis e hipogonadismo. La vinculación de pigmentación cutánea característica, hepatomegalia o disfunción hepática, diabetes mellitus, artritis, defectos en la conducción cardíaca e hipogonadismo sugieren el diagnóstico de hemocromatosis.

Causas testiculares primarias de hipogonadismo

Entre las causas comunes de la disfunción testicular primaria están el síndrome de Klinefelter, la criptorquidia no corregida, la quimioterapia antineoplásica, la radiación testicular, los traumatismos, la torsión, la orquitis infecciosa, la infección por el VIH, el síndrome de anorquia y la distrofia miotónica. Los trastornos testiculares primarios pueden acompañarse de alteraciones en la espermatogenia, de una menor producción de andrógenos o ambas cosas a la vez. → ***Véase en el capítulo 328, trastornos del desarrollo de los testículos, síntesis de andrógenos y acción***

de los andrógenos.

Síndrome de Klinefelter

(véase también cap. 328) El síndrome de Klinefelter es el trastorno cromosómico más común de los que conllevan disfunción testicular e infertilidad masculina. Se presenta en casi uno de cada 1 000 varoncitos nacidos vivos. La azoospermia es la regla en varones con síndrome de Klinefelter que tienen el cariotipo 47,XXY; sin embargo, los varones con mosaicismo pueden tener células germinales, ante todo durante la juventud. Las características histológicas de los testículos muestran hialinización de túbulos seminíferos y ausencia de espermatogenia. Si bien se altera su función, el número de células de Leydig al parecer aumenta. La testosterona disminuye y el estradiol asciende, lo cual origina las manifestaciones clínicas de subvirilización y ginecomastia.

Criptorquidia

La criptorquidia existe cuando hay un descenso incompleto de los testículos desde la cavidad abdominal hasta el escroto. Cerca de 3% de los lactantes de término completo y 30% de los prematuros tienen por lo menos un testículo con criptorquidia al nacer, pero el descenso por lo general suele consumarse hacia las primeras semanas de vida. La frecuencia de criptorquidia es de menos de 1% hacia los nueve meses de edad. Este trastorno conlleva un mayor riesgo de cáncer e infertilidad. La criptorquidia unilateral, aun cuando se corrija antes de la pubertad, conlleva cuentas de espermatozoides reducidas, lo cual posiblemente refleja un daño no reconocido del testículo descendido en su totalidad.

Defectos testiculares adquiridos

La *orquitis vírica* puede deberse al virus de la parotiditis epidémica, virus ECHO, virus linfocítico de la coriomeningitis y arbovirus del grupo *B*. La orquitis ocurre hasta en una cuarta parte de los varones adultos que sufren parotiditis; es unilateral en casi dos tercios y bilateral en los restantes. La orquitis por lo general se desarrolla a los pocos días de iniciada la parotitis, pero puede precederla. El testículo recupera su tamaño y funcionamiento normal o experimenta atrofia. El análisis de semen se normaliza en tres cuartas partes de los varones con afección unilateral pero sólo en 33% de los que sufren orquitis bilateral. Los *traumatismos*, que incluyen la torsión testicular, también pueden ocasionar atrofia secundaria de los testículos. La posición expuesta de estos órganos en el escroto los hace más propensos al traumatismo térmico y físico, ante todo en varones con trabajos peligrosos.

Los testículos son sensibles al *daño por radiación.* Las dosis >200 mGy (20 rad) conllevan un aumento en los niveles de FSH y LH y lesión de las espermatogonias. Después de una dosis cercana a 800 mGy (80 rad), sobrevienen oligospermia o azoospermia y las dosis más altas pueden obliterar el epitelio germinal. La deficiencia permanente de andrógenos en el varón adulto es rara después de la radiación terapéutica; sin embargo, la mayoría de los niños que reciben radioterapia testicular directa por leucemia linfoblástica aguda presentan niveles de testosterona permanentemente bajos. Se considerará el almacenamiento de semen en bancos antes de someter a los pacientes a

radioterapia o quimioterapia.

Los *medicamentos* interfieren en el funcionamiento testicular mediante varios mecanismos, entre los que figuran la inhibición de la síntesis de testosterona (p. ej., ketoconazol), bloqueo de la acción de los andrógenos (p. ej., espironolactona), aumento de las concentraciones de estrógenos (p. ej., marihuana) o inhibición directa de la espermatogenia (p. ej., quimioterapia). La ciclofosfamida produce azoospermia u oligospermia extrema a las pocas semanas de iniciado el tratamiento con este fármaco. En casi 50% de los pacientes, la espermatogenia se restablece en un término de tres años después de suspendido el tratamiento. La quimioterapia combinada para la leucemia aguda, la enfermedad de Hodgkin y otros cánceres pueden alterar el funcionamiento de las células de Leydig. El alcohol, cuando se consume excesivamente por períodos prolongados, reduce la testosterona, independientemente de la hepatopatía o la desnutrición. En varones que toman digital llegan a darse elevación de los niveles de estradiol y disminución de los de testosterona.

Se valorarán cuidadosamente los antecedentes de trabajo y recreativos de todos los varones con infertilidad, debido a los efectos tóxicos de muchos *agentes químicos* sobre la espermatogenia. Entre los riesgos ambientales conocidos están las microondas y la ecografía, lo mismo que sustancias químicas como el nematocida dibromoclorpropano, el cadmio y el plomo. En algunas poblaciones, se dice que la densidad de espermatozoides ha disminuido hasta en 40% en los últimos 50 años. Es probable que esto se deba en parte a los estrógenos o antiandrógenos ambientales.

La insuficiencia testicular también se presenta como parte de la *insuficiencia autoinmunitaria poliglandular* (cap. 330). Los anticuerpos contra los espermatozoides pueden causar infertilidad masculina aislada. En algunos casos, estos anticuerpos representan fenómenos secundarios que resultan de la obstrucción del conducto o de una vasectomía. Las enfermedades granulomatosas pueden afectar a los testículos y la atrofia testicular se presenta en 10 a 20% de los varones con lepra lepromatosa, debido a la invasión directa de los tejidos por las micobacterias. Al principio son afectados los túbulos y después ocurren la endarteritis y la destrucción de las células de Leydig.

Las *enfermedades generalizadas* pueden ocasionar disfunción primaria del testículo, además de suprimir la síntesis de gonadotropina. En la cirrosis, una anormalidad testicular e hipofisaria combinada lleva a una menor producción de testosterona que es independiente de los efectos tóxicos directos del etanol. Las alteraciones de la extracción hepática de androstenediona suprarrenal originan su conversión extraglandular en estrona y estradiol, la cual parcialmente suprime la hormona luteinizante. La atrofia testicular y la ginecomastia se presentan en casi 50% de los varones cirróticos. En la insuficiencia renal crónica, la síntesis de andrógenos y la producción de semen disminuyen pese a los niveles altos de gonadotropinas. La elevación de las cifras de hormona luteinizante se debe a su menor eliminación, pero no restablece la producción normal de testosterona. Alrededor de una cuarta parte de los varones con insuficiencia renal tienen hiperprolactinemia. El mejoramiento en la producción de testosterona con hemodiálisis es incompleto, pero el trasplante renal exitoso puede normalizar la función testicular. La atrofia

testicular afecta a 33% de los varones con anemia de células falciformes. El defecto puede ser testicular o del nivel hipotálamo-hipófisis. La densidad espermática puede disminuir temporalmente tras enfermedades febriles agudas, sin que haya cambios en la producción de testosterona. La infertilidad de los varones con enfermedad celíaca conlleva un patrón hormonal típico de resistencia a los andrógenos, es decir, elevación de los niveles de testosterona y de hormona luteinizante.

Entre las enfermedades neurológicas que se vinculan con alteraciones en el funcionamiento testicular están la distrofia miotónica, la atrofia muscular espinobulbar y la paraplejía. En la distrofia miotónica, los testículos pequeños conllevan alteraciones en la espermatogenia y en el funcionamiento de las células de Leydig. La atrofia muscular espinobulbar se debe a una expansión de las secuencias repetidas de glutamina en la región amino-terminal del AR; esta expansión altera la función del receptor de andrógenos, pero no está claro de qué manera la alteración guarda relación con las manifestaciones neurológicas. Los varones con atrofia muscular espinobulbar a menudo tienen subvirilización e infertilidad como una manifestación tardía. Las lesiones de la médula espinal que producen paraplejía pueden llevar a una reducción temporal en los niveles de testosterona y ocasionar defectos persistentes en la espermatogenia; algunos pacientes conservan la capacidad de erección y eyaculación.

Síndromes de insensibilidad a los andrógenos

Las mutaciones en el receptor de andrógenos producen resistencia a la acción de la testosterona y de la dihidrotestosterona. Estas mutaciones ligadas a X conllevan grados variables de desarrollo fenotípico defectuoso en el varón y subvirilización (cap. 328). Si bien no son técnicamente síndromes de insensibilidad a hormonas, dos trastornos genéticos alteran la conversión de la testosterona en los esteroides sexuales activos. Las mutaciones en el gen *SRD5A2*, que codifica la 5¤-reductasa tipo 2, evitan la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, necesaria para el desarrollo normal de los genitales externos masculinos. Las mutaciones en el gen *CYP19*, que codifica la síntesis de aromatasa, impiden la conversión de testosterona en estradiol. Los varones con mutaciones de este último gen presentan una fusión epifisaria retardada, estatura pequeña, proporciones eunucoidales y osteoporosis, todo lo cual es compatible con la evidencia procedente de un individuo con deficiencia de estrógenos e indica que estas acciones de la testosterona son mediadas indirectamente por los estrógenos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Ginecomastia

La ginecomastia es el crecimiento de la mama masculina. Se debe a una acción excesiva de los estrógenos que, por lo general, resulta de un mayor incremento de estrógenos/andrógenos. La ginecomastia verdadera consiste en un tejido mamario glandular que es mayor de 4 cm de diámetro y a menudo doloroso. El crecimiento del tejido glandular debe distinguirse del exceso de tejido adiposo; el tejido glandular es más firme y contiene cordones fibrosos. La ginecomastia ocurre como un fenómeno fisiológico normal en el recién nacido, durante la pubertad y con el envejecimiento, pero también puede deberse a estados patológicos relacionados con la deficiencia de andrógenos o el exceso de estrógenos. La prevalencia de la ginecomastia aumenta con la edad y el índice de masa corporal (*body mass index*, BMI), posiblemente por incremento de la actividad de la aromatasa del tejido adiposo. Los medicamentos que alteran el metabolismo o la acción de los andrógenos también pueden ocasionar ginecomastia. El riesgo relativo de cáncer de mama aumenta en los varones que la desarrollan, si bien el riesgo absoluto es relativamente pequeño.

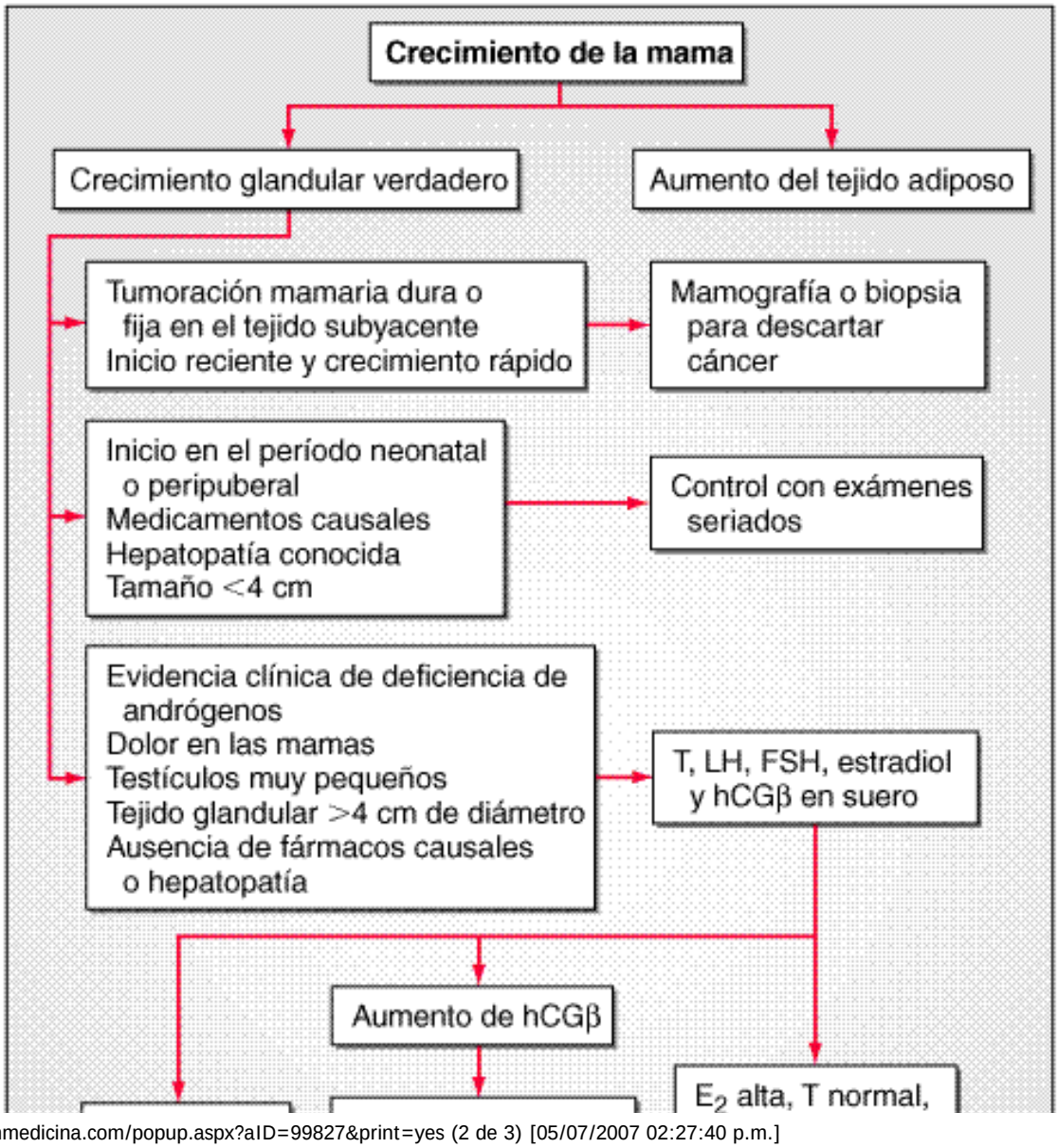
Ginecomastia patológica

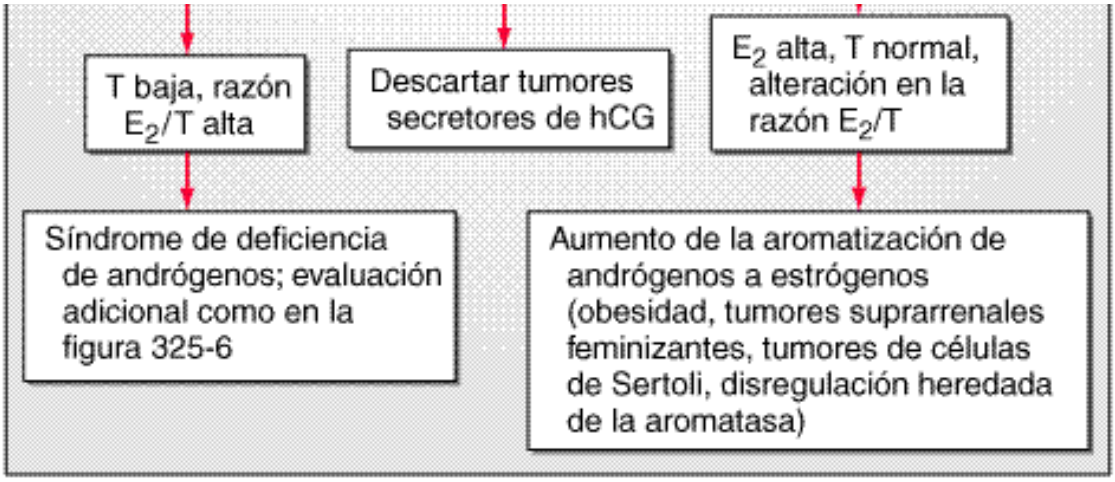
Cualquier causa de *deficiencia de andrógenos* puede originar ginecomastia, como reflejo de un aumento de la razón estrógenos/andrógenos, ya que de cualquier manera ocurre síntesis de estrógenos por la aromatización de los andrógenos suprarrenales y gonadales residuales. La ginecomastia es una manifestación característica del síndrome de Klinefelter (cap. 328). Los trastornos que conllevan *insensibilidad a los andrógenos* también producen ginecomastia. El *exceso de producción de estrógenos* puede deberse a tumores, entre los que se incluyen tumores de las células de Sertoli, aislados o concomitantes al síndrome de Peutz-Jegher o al complejo de Carney. Los tumores que producen hCG, incluidos algunos tumores testiculares, estimulan la síntesis de estrógenos por las células de Leydig. El *aumento en la conversión de andrógenos en estrógenos* puede ser resultado de una mayor disponibilidad de sustrato (androstenediona) para la formación extraglandular de estrógenos (CAH, hipertiroidismo y la mayor parte de los tumores suprarrenales feminizantes) o de un menor catabolismo de la androstenediona (enfermedad hepática), de manera que los precursores de los estrógenos son desviados hacia la vía de la aromatasa en localizaciones periféricas. La obesidad se vincula con una mayor aromatización de los precursores de andrógenos a estrógenos. La actividad de la aromatasa extraglandular también puede ser mayor en los tumores hepáticos o de las glándulas suprarrenales o, rara vez, como un trastorno hereditario. Se han descrito varias familias con *aumento en la actividad de aromatasa periférica* heredado como un

trastorno autosómico o ligado a X. Los *medicamentos* pueden ocasionar ginecomastia al actuar directamente como sustancias estrógenas (p. ej., anticonceptivos orales, fitoestrógenos, digital) o por inhibición de la síntesis (p. ej., ketoconazol) o la acción (p. ej., espironolactona) de los andrógenos.

Constituye un reto definir cuándo valorar la ginecomastia, ya que hasta dos tercios de los niños púberes y 50% de los varones hospitalizados tienen tejido glandular palpable (fig. 325-5). Además de la magnitud de la ginecomastia, la instauración reciente, el crecimiento rápido, el tejido hipersensible y la presentación del problema en un sujeto delgado serán motivo para una evaluación más extensa. Ésta deberá incluir una investigación de los antecedentes medicamentosos, la medición y el examen de los testículos, la valoración de la virilización, el estudio de la función hepática y las determinaciones de hormonas, entre las que se incluyen testosterona, estradiol y androstenediona, LH y hCG. Si los testículos son pequeños, se obtendrá un cariotipo para descartar el síndrome de Klinefelter. A pesar de esta evaluación, se establece el diagnóstico en menos de 50% de los pacientes, probablemente debido a la existencia de alteraciones sutiles de la razón estrógenos/andrógenos.

FIGURA 325-5.





Evaluación de la ginecomastia. T, testosterona; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona estimulante del folículo; hCGβ, gonadotropina coriónica humana beta; E_2, 17β-estradiol.

Tratamiento

Cuando es posible identificar y corregir la causa primaria, el crecimiento de la mama por lo general desaparece al cabo de varios meses. Sin embargo, si la ginecomastia es de larga duración, la intervención quirúrgica será el tratamiento más eficaz. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico son los problemas psicológicos o estéticos graves, el crecimiento o la hipersensibilidad persistentes o la sospecha de cáncer. En los pacientes con ginecomastia dolorosa y que no son aptos para otro tratamiento, la farmacoterapia con antiestrógenos como el tamoxifén (tamoxifeno), 20 mg/día reduce el dolor y el tamaño del tejido mamario en casi dos tercios de los casos. Los inhibidores de la aromatasa pueden ser eficaces en la fase proliferativa temprana del trastorno, si bien la experiencia en gran parte está basada en el uso de testolactona, un inhibidor de la aromatasa relativamente débil; se requieren estudios controlados con placebo en los que se utilicen inhibidores de la aromatasa más potentes como anastrazol, padrozol, letrozol o fromestane.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cambios de la función reproductora masculina relacionados con la edad

Diversos análisis transversales y longitudinales (p. ej., el Baltimore Longitudinal Study of Aging y el Massachusetts Male Aging Study) han establecido que las concentraciones de testosterona disminuyen conforme avanza la edad. Esta declinación relacionada con la edad comienza en el tercer decenio de vida y avanza con lentitud; la rapidez con la que declinan las concentraciones de testosterona es mayor en los varones con enfermedades crónicas y en quienes toman medicamentos que en los sanos de mayor edad. Dado que las concentraciones de SHBG son más altas en los varones de edad mayor que en los más jóvenes, las concentraciones de testosterona libres o biodisponibles disminuyen con el envejecimiento en mayor grado que las concentraciones totales de testosterona. El descenso de la testosterona relacionado con la edad se debe a defectos que ocurren en todos los niveles del eje hipotálamo-hipófisis-testicular: se atenúa la secreción pulsátil de GnRH, la respuesta de LH a GnRH se reduce y se altera la respuesta testicular a LH. Sin embargo, el aumento gradual de las concentraciones de hormona luteinizante que ocurre con el envejecimiento sugiere que la disfunción del testículo es la principal causa del declive de los niveles del andrógeno. Se ha utilizado el término *andropausia* para denotar la disminución de las concentraciones de testosterona relacionada con la edad; este término es equívoco, puesto que no hay un tiempo específico en que declinen de manera súbita las concentraciones de testosterona.

Se conjetura que la declinación de las concentraciones de testosterona relacionada con la edad contribuye a la disfunción sexual, la pérdida de la masa y la función muscular, a la debilidad, al aumento en la masa adiposa, a las alteraciones cognoscitivas y a la pérdida del pelo corporal. Los estudios iniciales de suplementación de testosterona en varones mayores con niveles de testosterona bajos o bajos-normales han demostrado un modesto aumento de la masa libre de grasa y de la fuerza del empuñamiento; una menor masa adiposa; una mayor sensación de bienestar, mejores energía, orientación visuoespacial y memoria verbal y un modesto incremento de la densidad mineral ósea. Sin embargo, todavía se desconocen en gran parte los riesgos que a largo plazo conlleva la suplementación de testosterona en los varones de edad avanzada. En particular, la reposición fisiológica de testosterona podría incrementar el riesgo de cáncer de próstata o exacerbar la enfermedad cardiovascular. La detección sistemática en la población de todos los varones de edad avanzada para ver si tienen niveles bajos de testosterona no es recomendable y se restringirán las pruebas a aquellos varones con síntomas o manifestaciones físicas atribuibles a la deficiencia de andrógenos. En los varones con deficiencia de andrógeno

documentada, la reposición de testosterona puede considerarse en forma individualizada y se instaurará después de analizar con detenimiento los riesgos y los beneficios con el paciente (véase más adelante en el presente capítulo, "Restitución de testosterona").

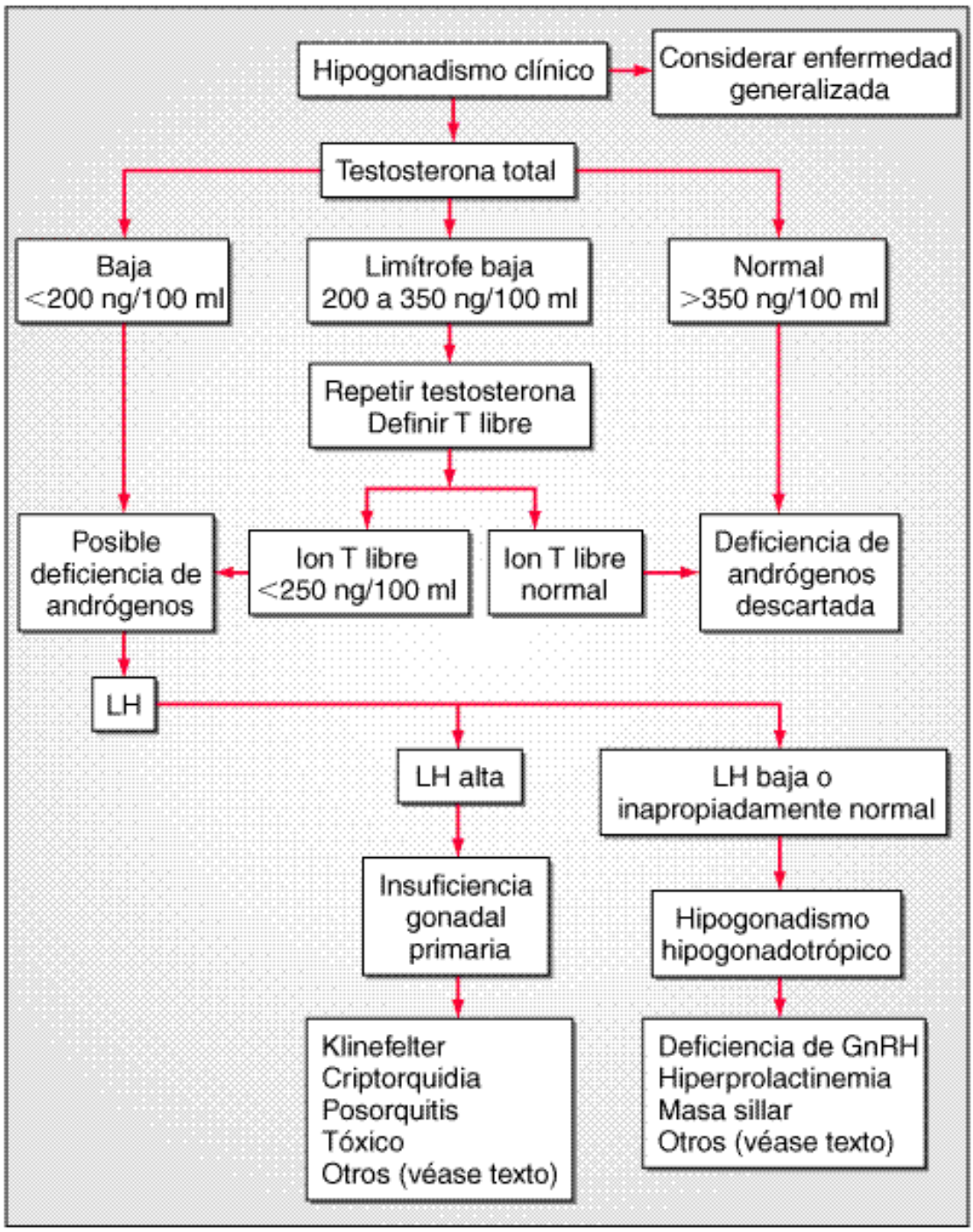
La morfología testicular, la producción de semen y la fertilidad se mantienen hasta una edad muy avanzada en los varones. Si bien se ha expresado preocupación respecto a los aumentos relacionados con la edad de las mutaciones de las células germinativas y de las alteraciones de los mecanismos de reparación de DNA, la frecuencia de aneuploidia cromosómica o anormalidades estructurales no aumenta en el esperma de los varones de edad avanzada. Sin embargo, la frecuencia de enfermedades autonómicas dominantes, como acondroplasia, poliposis del colon, síndrome de Marfan y síndrome de Apert, aumenta en la progenie de estos varones de mayor edad, lo cual es compatible con la transmisión de mutaciones sin sentido esporádicas.

Estudio diagnóstico del paciente

El hipogonadismo a menudo va precedido de disminución del impulso sexual, una menor frecuencia de relaciones sexuales o incapacidad para mantener las erecciones, menor crecimiento de la barba, pérdida de la masa muscular, disminución del tamaño de los testículos y ginecomastia. Menos de 10% de los pacientes con disfunción eréctil aislada presentan deficiencia de testosterona. Por consiguiente, es de utilidad investigar una gama de síntomas y signos sugestivos de deficiencia de andrógenos. A no ser que sean extremas, estas manifestaciones clínicas serán difíciles de distinguir de los cambios que ocurren con el envejecimiento normal. Por lo demás, la deficiencia de andrógenos puede desarrollarse de manera gradual. Los estudios demográficos, como el Massachusetts Male Aging Study, sugieren que casi 4% de los varones de entre 40 y 70 años de edad tienen niveles de testosterona <150 ng/100 ml. Por consiguiente, la deficiencia de andrógenos no es rara. Los retos para el clínico son: 1) decidir cuándo evaluar a un varón respecto a una posible deficiencia de andrógenos, 2) valorar cuándo hay evidencia de laboratorio de deficiencia de andrógenos y definir su causa y 3) decidir cuándo y cómo tratar a los pacientes con deficiencia de andrógenos.

Cuando los síntomas o las manifestaciones clínicas sugieren una posible deficiencia de andrógenos, se inicia la evaluación de laboratorio mediante la medición de la testosterona total, de preferencia por las mañanas (fig. 325-6). Un nivel total de testosterona <200 ng/100 ml, junto con síntomas, es evidencia de deficiencia de testosterona. Un nivel de testosterona temprano por la mañana >350 ng/100 ml hace poco probable el diagnóstico de deficiencia de andrógenos. En varones con niveles de testosterona de entre 200 y 350 ng/100 ml, habrá de repetirse la medición del nivel total de testosterona y se medirán las concentraciones de testosterona libre. En varones de edad avanzada y en pacientes con otros estados clínicos que conllevan alteraciones de los niveles de SHBG, una medición directa del nivel de testosterona libre mediante diálisis de equilibrio será de utilidad para diagnosticar la deficiencia hormonal.

FIGURA 325-6.



Evaluación del hipogonadismo. T, testosterona; LH, hormona luteinizante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

Cuando se haya confirmado la deficiencia de andrógenos por las concentraciones bajas de testosterona, se medirá la hormona luteinizante para clasificar al paciente como portador de hipogonadismo hipergonadotrópico (LH alta) o hipogonadotrópico (LH baja o inapropiadamente normal). Un nivel de hormona luteinizante alto indica que el defecto está al nivel testicular. Las causas comunes de insuficiencia testicular primaria incluyen síndrome de Klinefelter, infección por VIH, criptorquidia no corregida, agentes quimioterapéuticos antineoplásicos, radiación, orquiectomía quirúrgica u orquitis infecciosa previa. Si no se conocen las causas de la insuficiencia testicular primaria, se llevará a cabo un cariotipo en los varones con bajos niveles de testosterona y altos

niveles de hormona luteinizante para descartar un síndrome de Klinefelter. Los varones que tienen un bajo nivel de testosterona pero niveles de LH "inapropiadamente normales" o bajos, tienen hipogonadismo hipogonadotrópico; su defecto radica en el eje hipotalámico-hipofisario. Las causas comunes de hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido incluyen lesiones ocupantes de espacio de la silla, hiperprolactinemia, enfermedades crónicas, hemocromatosis, ejercicio excesivo y abuso de sustancias. La medición de prolactina y las imágenes de resonancia magnética de la región hipotalámica-hipofisaria ayudan a descartar la presencia de una lesión ocupante de espacio. Los pacientes en quienes se han descartado causas conocidas de hipogonadismo hipogonadotrópico se clasifican como portadores de IHH. No es raro que en adultos jóvenes se diagnostiquen causas congénitas de hipogonadismo hipogonadotrópico como el síndrome de Kallmann.

Tratamiento

Gonadotropinas

El tratamiento con gonadotropinas se utiliza para establecer o restablecer la fertilidad en pacientes con deficiencia de gonadotropinas por cualquier causa. Se cuenta con varios preparados de gonadotropinas. La gonadotropina menopáusica humana (*human menopausal gonadotropin*, hMG) (purificada de la orina de mujeres posmenopáusicas) contiene 75 UI de FSH y 75 UI de LH por frasco ámpula. La hCG (purificada de orina de embarazadas) tiene poca actividad de FSH y semeja a la hormona luteinizante en su capacidad para estimular la síntesis de testosterona por las células de Leydig. En la actualidad se cuenta con hCG obtenida mediante ingeniería de DNA recombinante. En virtud del coste de la hMG, el tratamiento suele comenzarse únicamente con hCG y se añade la primera más tarde para favorecer las etapas del desarrollo de la espermátide dependientes de la hormona estimulante del folículo. Hoy en día se cuenta con FSH humana recombinante (hFSH) y es indistinguible de la hFSH urinaria purificada en cuanto a su actividad biológica y farmacocinética *in vitro* e *in vivo*, si bien la subunidad beta madura de la hFSH recombinante tiene siete aminoácidos menos. La hFSH recombinante se comercializa en ampollas que contienen 75 UI (casi 7.5 μg de FSH), lo cual constituye más de 99% de contenido de proteína. Una vez que se restablece la espermatogenia utilizando el tratamiento con FSH y LH, la hCG por sí sola suele ser suficiente para mantener la espermatogenia.

Si bien se utilizan diversos regímenes de tratamiento, 1 500 a 2 000 UI de hCG administrados por vía intramuscular tres veces a la semana son una dosis inicial razonable. Los niveles de testosterona deben medirse de seis a ocho semanas más tarde y 48 a 72 h después de la inyección de hCG; la dosis de esta última habrá de ajustarse para alcanzar los niveles de testosterona del intervalo normal medio. Se vigilarán las cuentas de espermatozoides cada mes. Puede tardar varios meses el restablecimiento de la espermatogenia; por tanto, es importante advertir a los pacientes sobre la posible duración y coste del tratamiento y brindar cálculos conservadores de las tasas de éxito. Si los niveles de testosterona se encuentran en el intervalo medio normal, pero las concentraciones de espermatozoides son bajas después de seis meses de tratamiento con hCG sola, se añadirá FSH. Esto puede efectuarse utilizando hMG, hFSH urinaria altamente purificada o hFSH

recombinante. La selección de la dosis de FSH es empírica. Una práctica común estriba en comenzar con la adición de 75 UI de FSH tres veces cada semana junto con las inyecciones de hCG. Si las densidades de espermatozoides todavía son bajas después de tres meses de tratamiento combinado, se aumentará la dosis de FSH a 150 UI. En ocasiones, se retrasa más de 18 a 24 meses el restablecimiento de la espermatogenia.

Los dos factores que permiten pronosticar mejor el éxito del tratamiento mediante gonadotropina en los varones hipogonadotrópicos son el volumen testicular a la presentación y la edad de inicio. En general, los varones con volúmenes testiculares de más de 8 ml tienen mejores tasas de respuesta que aquéllos con volúmenes testiculares de menos de 4 ml. Los pacientes que se volvieron hipogonadotrópicos después de la pubertad experimentan tasas de éxito más altas que aquéllos que nunca desarrollaron los cambios puberales. La espermatogenia por lo general puede reanudarse mediante la administración de hCG sola, obteniéndose altas tasas de éxito en los varones con inicio pospuberal del hipogonadotropismo. La existencia de una anormalidad testicular primaria, como la criptorquidia, atenuará la respuesta testicular al tratamiento con gonadotropina. El tratamiento previo con andrógenos no afecta la respuesta subsiguiente al tratamiento con gonadotropinas.

GnRH

En los pacientes con deficiencia documentada de GnRH, se pueden inducir satisfactoriamente el desarrollo puberal y la espermatogenia mediante la administración pulsátil de dosis bajas de GnRH. Para esta respuesta, se requiere que la hipófisis y los testículos tengan un funcionamiento normal. El tratamiento suele comenzarse con una dosis inicial de 25 ng/kg de peso por pulso administrados por vía subcutánea para 2 h mediante una bomba de infusión portátil. Se vigilarán los niveles de testosterona, hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante. La dosis de GnRH se aumenta hasta que los niveles de testosterona llegan al intervalo medio normal. Pueden requerirse dosis que fluctúan entre 25 y 200 ng/kg para inducir la virilización. Una vez comenzados los cambios puberales, a menudo se puede reducir la dosis de GnRH. Se ha comunicado el aumento en las cuentas de espermatozoides y del volumen testicular en más de 70% de los varones tratados y se pueden lograr mejorías en el desempeño sexual y en la virilización en más de 90% de los pacientes. Se presentan infecciones cutáneas, pero son poco frecuentes y menores. El transporte de un dispositivo de infusión portátil puede ser engorroso y para la valoración de control de estos pacientes es necesaria la supervisión del médico y la vigilancia mediante pruebas de laboratorio. Algunos pacientes con IHH tienen criptorquidia; los varones con este defecto testicular adicional pueden no responder al tratamiento con GnRH o con gonadotropinas.

Estudios comparativos del tratamiento con gonadotropina y la administración pulsátil de GnRH demuestran que estos dos tratamientos son similares en cuanto al intervalo hasta la aparición de los espermatozoides o del embarazo; los dos métodos tienen la misma eficacia para inducir la espermatogenia en los varones con hipogonadismo hipogonadotrópico causado por deficiencia de GnRH. Sin embargo, a la mayoría de los pacientes les resultan preferibles las inyecciones de

gonadotropina intermitentes en vez del uso de una bomba de infusión continua.

Restitución de testosterona

El tratamiento con andrógenos está indicado para restablecer los niveles de testosterona a la normalidad a fin de corregir las manifestaciones de la deficiencia androgénica. La restitución de testosterona mejora la libido y la actividad sexual global, aumenta la energía, la masa muscular magra y la densidad ósea y le brinda al paciente una mayor sensación de bienestar. Los beneficios del tratamiento de restitución de testosterona sólo se han demostrado en varones con deficiencia de andrógenos documentada y comprobada por unos niveles de testosterona que son menores que el límite inferior de lo normal (<250 ng/100 ml).

La testosterona está disponible en diversas formulaciones con farmacocinéticas distintivas (cuadro 325-3). La testosterona hace las veces de una prohormona que es convertida en 17β-estradiol por la aromatasa y en 5α-dihidrotestosterona por la 5α-reductasa. Por tanto, al valorar las formulaciones de testosterona, es importante considerar si la formulación que se está utilizando puede lograr las concentraciones fisiológicas de estradiol y de dihidrotestosterona, además de las concentraciones normales de testosterona. Si bien las concentraciones de testosterona en el extremo inferior del intervalo normal en el varón pueden restablecer el desempeño sexual, no está claro si los niveles de testosterona bajos-normales pueden mantener la densidad mineral ósea y la masa muscular. La recomendación actual estriba en restablecer los niveles de testosterona al intervalo medio normal.

Cuadro 325-3. Farmacología clínica de las formulaciones de testosterona

Formulación	Régimen	Farmacocinética	DHT y estradiol	Ventajas	Desventajas
Enantato o cipionato de testosterona	100 mg IM cada semana o 200 mg IM cada dos semanas	Tras una sola inyección intramuscular, los niveles de testosterona aumentan al intervalo suprafisiológico y luego declinan gradualmente al intervalo hipogonadal hacia el término del período de dosificación	Los niveles de DHT y estradiol aumentan en proporción al aumento en los niveles de testosterona; no se modifican las razones T:DHT y T:E_2	Corrige los síntomas de deficiencia de andrógeno	Requiere inyección intramuscular
				Relativamente económica, si se autoadministra	Picos y depresiones en los niveles de testosterona
				Flexibilidad de dosificación	

Parche de testosterona escrotal	Un parche escrotal ideado para administrar 6 mg en 24 h aplicado diariamente	Normaliza los niveles de testosterona en muchos varones pero no en todos los que tienen deficiencia de andrógenos	Los niveles de estradiol se encuentran en el intervalo masculino fisiológico, pero los niveles de DHT se elevan hacia el intervalo suprafisiológico	Corrige los síntomas de deficiencia de andrógenos	Para favorecer la adherencia óptima del parche, es necesario afeitar la piel escrotal
					Altos niveles de DHT
Sistema transdérmico no genital	Uno o dos parches, ideados para administrar 5 a 10 mg de testosterona en 24 h, aplicados diariamente en zonas en que no se ejerce presión	Restablece al intervalo masculino fisiológico los niveles de testosterona, DHT y estradiol	Los niveles de T:DHT y T: estradiol se encuentran en el intervalo fisiológico masculino	Facilidad de aplicación, corrige los síntomas de deficiencia de andrógenos y semeja el ritmo circadiano normal de la secreción de testosterona	Los niveles de testosterona en algunos varones con deficiencia de andrógenos pueden estar en el intervalo bajo-normal; estos varones pueden requerir la aplicación de dos parches por día
				Menor aumento en hemoglobina que con ésteres inyectables	Irritación de la piel en el sitio de aplicación en algunos pacientes
Gel de testosterona	Gel de testosterona que contiene 50 a 100 mg de testosterona, aplicado diariamente	Restablece al intervalo fisiológico masculino los niveles de testosterona y estradiol	Los niveles de DHT y las razones T:DHT son más bajas en varones hipogonadales tratados con el gel de testosterona que en los varones eugonadales sanos	Corrige los síntomas de deficiencia de andrógenos, proporciona flexibilidad de dosificación, facilidad de aplicación, buena tolerabilidad cutánea	Potencial de transferir a la pareja femenina o a hijos por el contacto cutáneo directo; niveles de DHT moderadamente altos

17α-metiltestosterona	Con actividad oral, este compuesto 17α-alquilado no debe utilizarse debido a la posibilidad de toxicidad hepática	Con actividad oral			Respuestas clínicas variables; potencial de toxicidad hepática; no debe utilizarse para tratar la deficiencia de andrógenos
Testosterona adhesiva bucal	Una tableta adhesiva, de 10 mg, aplicada en la mucosa bucal dos veces por día	Se absorbe a través de la mucosa bucal	T y DHT en suero dentro del intervalo masculino normal	Facilidad de aplicación	Experiencia limitada, no hay evidencia de toxicidad hepática, los efectos del alimento y del cepillado no están claros

Nota: DHT, dihidrotestosterona; T, testosterona; E_2, 17β-estradiol.

Con adaptaciones de: American College of Physicians/American Society of Internal Medicine Disease Management Module on Male Hypogonadism.

Derivados orales de testosterona

La testosterona suele absorberse bien tras su administración oral, pero se degrada pronto durante el primer paso a través del hígado. Por tanto, no es posible alcanzar niveles sanguíneos sostenidos de testosterona tras la administración oral de testosterona cristalina. Los derivados 17α-alquilados de testosterona (p. ej., 17α-metiltestosterona, oxandrolona, fluoximesterona) son relativamente resistentes a la degradación hepática y pueden administrarse por vía oral; sin embargo, en virtud del potencial de hepatotoxicosis, que se manifiesta por ictericia colestática, peliosis y hepatoma, no se utilizarán estas formulaciones para la reposición de testosterona. El angioedema hereditario debido a deficiencia de esterasa de C1 es la única excepción a esta recomendación general; en este trastorno, los andrógenos 17α-alquilados por vía oral son útiles por cuanto estimulan la síntesis hepática del inhibidor de esterasa de C1.

Formas de testosterona inyectable

La esterificación de testosterona en la posición 17β-hidroxi vuelve a la molécula hidrófoba y prolonga la duración de su acción, que se explica por la liberación lenta del éster de testosterona desde un depósito oleoso situado en el músculo. Cuanto más larga sea la cadena lateral, tanto mayor será la hidrofobia del éster y tanto más prolongada la acción. En consecuencia, el enantato

de testosterona y el cipionato de testosterona, que tienen cadenas laterales más largas, se caracterizan por acciones más prolongadas que el propionato de testosterona. Después de las primeras 24 h de la administración intramuscular de 200 mg de enantato o cipionato de testosterona, los niveles de esta hormona aumentan hacia el intervalo normal alto o suprafisiológico y luego declinan gradualmente hacia el intervalo hipogonadal en las siguientes dos semanas. Por tanto, un régimen dimensional de enantato o cipionato de testosterona produce picos y depresiones de los niveles de testosterona que conllevan cambios en el talante, el deseo sexual y el nivel de energía de un paciente. La cinética del enantato y el cipionato de testosterona son similares. Los niveles de estradiol y DHT son normales cuando la restitución de testosterona es fisiológica.

Testosterona transdérmica

Se dispone en el comercio de tres parches de testosterona transdérmicos: un parche de testosterona escrotal (Testoderm) y dos parches no genitales (Androderm y Testoderm TTS). El parche de testosterona transdérmica escrotal, cuando se aplica diariamente a la piel del escroto, produce niveles de testosterona medios normales en varones hipogonadales de 4 a 8 h después de la aplicación, con una disminución gradual de los mismos en las siguientes 24 h. Los niveles de estradiol son normales, pero los de dihidrotestosterona ascienden debido a la conversión de testosterona en dihidrotestosterona por las altas cantidades de 5□-reductasa presentes en la piel escrotal. Al principio se temía que la exposición a los altos niveles de DHT pudiera tener efectos nocivos para la próstata; sin embargo, la valoración de control a largo plazo de los varones tratados con el parche escrotal no ha revelado un aumento inesperado de los problemas prostáticos.

Con los parches de testosterona no genitales, los niveles de testosterona, dihidrotestosterona y estradiol se encuentran en el intervalo medio normal de 4 a 12 h después de la aplicación. La función sexual y una sensación de bienestar se restablecen en los varones con deficiencia de andrógeno tratados con el parche no genital. Un parche de 5 mg puede no bastar para aumentar la testosterona hacia el intervalo medio normal masculino en todos los individuos hipogonadales; algunos pacientes pueden requerir de la administración diaria de dos parches de 5 mg para alcanzar las concentraciones de testosterona planteadas como diana. Los sistemas transdérmicos son más costosos que los ésteres de testosterona. El uso de parches no genitales puede acompañarse de irritación cutánea en algunas personas.

Gel de testosterona

Se cuenta con dos geles de testosterona (Androgel) y Testim en dosis de 2.5 y 5 g, unidades que nominalmente liberan 25 y 50 mg de testosterona al sitio de aplicación. Los estudios farmacocinéticos iniciales han demostrado que la aplicación diaria en la piel de dosis de 50, 75 y 100 mg puede mantener concentraciones de testosterona total y libre en el intervalo medio normal a alto-normal en los varones hipogonadales. Las concentraciones de testosterona total y libre se mantienen uniformes durante todo el período de 24 h. En la actualidad se recomienda comenzar con una dosis de 50 mg y ajustarla después en función de los niveles de testosterona. Las ventajas

del gel de testosterona radican en su facilidad de uso, su invisibilidad después de la aplicación y su flexibilidad de dosificación. Un problema importante es el potencial de la transferencia inadvertida del gel a una pareja sexual o a los niños que mantengan un contacto cercano con el paciente. La razón de las concentraciones de DHT/testosterona es más alta en los varones tratados con gel de testosterona.

Un comprimido de testosterona adhesiva bucal, que se adhiere a la mucosa de la boca y libera testosterona conforme se disuelve con lentitud, ha sido aprobado para uso clínico. Tras la aplicación dos veces al día de los comprimidos de 10 a 20 mg, se mantienen los niveles de testosterona en suero dentro del intervalo normal masculino en una mayoría de los varones hipogonadales tratados. Los efectos adversos incluyen ulceración bucal en algunos sujetos. La experiencia clínica con esta formulación es limitada y los efectos del alimento y del cepillado sobre la absorción no se han estudiado en detalle.

Formulaciones de testosterona no disponibles en estados unidos

El undecanoato de testosterona, cuando se administra por vía oral en ácido oleico, se absorbe preferentemente a través de los linfáticos hacia la circulación generalizada y se salta la degradación de primer paso en el hígado. Es típico que se utilicen dosis de 40 a 80 mg por vía oral, dos o tres veces al día. Sin embargo, las respuestas clínicas son variables y subóptimas. Las razones de las concentraciones de DHT/testosterona son más altas en los varones hipogonadales tratados con undecanoato de testosterona por vía oral, en comparación con los varones eugonadales.

Se pueden insertar implantes de testosterona cristalina en el tejido subcutáneo por medio de un trocar a través de una pequeña incisión en la piel. La testosterona es liberada por la erosión superficial del implante y absorbida hacia la circulación generalizada. Cuatro a seis implantes de 200 mg pueden mantener la testosterona en el intervalo medio-normal a alto-normal hasta por seis meses. Las posibles desventajas incluyen la incisión de la piel para la inserción y extracción y las extrusiones espontáneas y fibrosis en el sitio del implante.

Nuevas formulaciones de andrógenos

Se están desarrollando diversas formulaciones de andrógenos con mejores perfiles de farmacocinética o una actividad más selectiva. Una formulación de microesferas de testosterona biodegradables proporciona niveles fisiológicos de testosterona de 10 a 11 semanas. Dos ésteres de acción prolongada, el buciclato de testosterona y el undecanoato de testosterona, al inyectarse por vía intramuscular, pueden mantener las concentraciones de testosterona en la circulación en el intervalo masculino de siete a 12 semanas. Los ensayos clínicos iniciales han demostrado la factibilidad de administrar testosterona por las vías sublingual o bucal. La 7□-metil-19-nortestosterona es un andrógeno que no puede experimentar 5□-reducción; por tanto, en comparación con la testosterona, tiene una actividad agonista en el músculo y de supresión de gonadotropina relativamente mayores, pero menor actividad sobre la próstata.

De una manera similar a los moduladores selectivos del receptor de estrógenos, como el raloxifeno,

quizá sea posible desarrollar moduladores selectivos del receptor de andrógenos (*selective androgen receptor modulators*, SARM) que ejercen los efectos fisiológicos deseados sobre músculo, hueso o desempeño sexual pero sin afectar de manera adversa a la próstata y al sistema cardiovascular.

Uso farmacológico de los andrógenos

Además del hipogonadismo, se han utilizado los andrógenos para tratar diversos trastornos con la esperanza de que las acciones anabólicas de estos agentes (como lo es una mayor retención de nitrógeno y la masa muscular o la mayor cantidad de hemoglobina) compensarían cualesquiera acciones nocivas (p. ej., virilización) de los fármacos. Los usos más comunes no restitutivos de los andrógenos han sido esfuerzos por mejorar el balance de nitrógeno en pacientes con estados catabólicos (p. ej., SIDA), la autoadministración por deportistas para aumentar la masa muscular, el rendimiento atlético o ambas cosas a la vez, intentos por mejorar la eritropoyesis en anemias refractarias (incluida la anemia de las personas con insuficiencia renal), el tratamiento del angioedema hereditario y la endometriosis y el tratamiento del retraso del crecimiento por diversas causas. La mayor parte de los beneficios esperados en estos trastornos no se han consumado. Las dosis farmacológicas modestas de andrógenos tienen poco efecto fisiológico en los varones cuando se superponen al andrógeno testicular normal; en las mujeres, son formidables los efectos secundarios virilizantes de los andrógenos.

La forma más frecuente de abuso de andrógenos es la de los deportistas varones, con la expectativa de que mejorará el desarrollo muscular y el rendimiento atlético. En estudios controlados donde se utilizaron dosis farmacológicas modestas (dos a cuatro veces superiores a las dosis de restitución usuales), estos agentes no mejoraron de manera uniforme el rendimiento. Sin embargo, con las dosis que utilizan frecuentemente los deportistas (que a veces sobrepasan en 10 veces la dosis restitutiva), los andrógenos mejoran el balance de nitrógeno y la masa muscular; puesto que los fármacos tienen múltiples efectos secundarios cuando se emplean en dosis altas, estos beneficios no superan los riesgos inherentes al abuso de andrógenos en los varones, en tanto que el uso de tales hormonas por las deportistas conlleva una virilización deformante. Las únicas indicaciones establecidas para el tratamiento con andrógenos, además del hipogonadismo masculino, son en algunos pacientes con anemia consecutiva a insuficiencia de la médula ósea (una indicación en gran parte reemplazada por la eritropoyetina) o para el angioedema hereditario.

Regímenes recomendados para la restitución de andrógenos

Los ésteres de testosterona se administran cada semana en dosis de 75 a 100 mg por vía intramuscular o en dosis de 150 a 200 mg cada dos semanas. Deberá aplicarse diario un parche escrotal de 6 mg después de afeitar la piel. Se pueden aplicar uno o dos parches no genitales de testosterona de 5 mg diariamente sobre la piel del dorso, el muslo o el brazo, lejos de las zonas de presión. El gel de testosterona típicamente se aplica sobre una zona de piel cubierta en dosis de 50 a 100 mg diarios; los pacientes deberán lavarse las manos después de la aplicación del gel.

Establecimiento de la eficacia del tratamiento restitutivo de testosterona

Dado que no se cuenta con un marcador de la acción de los andrógenos que sea de utilidad clínica, el restablecimiento de los niveles de testosterona en el intervalo medio normal sigue siendo la meta del tratamiento. Las determinaciones de hormona luteinizante y de hormona foliculoestimulante no son útiles para valorar lo apropiado de la restitución de testosterona. Esta última hormona deberá medirse tres meses después de comenzar el tratamiento para valorar su utilidad. En los pacientes que son tratados con enantato o cipionato de testosterona, los niveles de ésta deberán ascender a 350 a 600 ng/100 ml una semana después de la inyección. Si los niveles de testosterona están fuera de este intervalo, se harán ajustes en la dosis o en el intervalo entre las inyecciones. En los varones que reciben tratamiento con parche transdérmico o gel, los niveles de testosterona se encontrarán en el intervalo medio normal (500 a 800 ng/100 ml) de 4 a 12 h después de la aplicación. Si los niveles de testosterona están fuera de este intervalo, se ajustará la dosis.

El restablecimiento del desempeño sexual, las características sexuales secundarias y el nivel de energía así como una sensación de bienestar son objetivos importantes del tratamiento restitutivo de testosterona. También se le preguntará al paciente sobre el deseo y la actividad sexual, la presentación de erecciones temprano por la mañana y si tiene la capacidad para lograr y mantener las erecciones que son adecuadas para el coito. Algunos varones hipogonadales siguen quejándose de disfunción sexual aun después que se haya instaurado la restitución de testosterona; estos pacientes se benefician del asesoramiento. El crecimiento del vello por reacción a la restitución de andrógenos es variable y depende de factores étnicos. Los varones hipogonadales con inicio de la deficiencia de andrógeno antes de la pubertad y que comienzan el tratamiento con testosterona a finales de sus años 20 o 30, encuentran difícil ajustarse a su sexualidad diferente y se benefician con el asesoramiento. Si el paciente tiene una pareja sexual, ésta deberá incluirse en el asesoramiento, debido a los cambios físicos y sexuales espectaculares que ocurren tras el tratamiento hormonal.

Contraindicaciones para la administración de andrógenos

La administración de testosterona está contraindicada en varones con un antecedente de cáncer de próstata, en virtud de que los andrógenos pueden favorecer el crecimiento del tumor (cuadro 325-4). La testosterona no se prescribirá a varones con síntomas graves de hipertrofia prostática benigna (calificación de síntomas de la American Urological Association [AUA] >22), ya que incluso los pequeños aumentos del volumen de la próstata pueden exacerbar los síntomas de obstrucción. No se administrará la restitución de testosterona a los varones con hematócrito basal igual o superior a 52%. La testosterona puede inducir y exacerbar la apnea del sueño debido a sus efectos neuromusculares en las vías respiratorias altas.

Cuadro 325-4. Contraindicaciones para la restitución de andrógenos

• La presencia o antecedente de cáncer de próstata
• PSA basal ≥4 ng/ml o una anormalidad palpable de la próstata sin valoración urológica para descartar cáncer prostático
• Síntomas graves de obstrucción urinaria baja según la IPSS o la calificación de síntomas de la AUA ≥22
• Hematócrito basal >52%
• Apnea del sueño grave
• Insuficiencia cardíaca congestiva clase IV

Nota: PSA, antígeno específico de próstata; IPSS, International Prostate Symptom Score; AUA, American Urological Association.

Vigilancia de las posibles experiencias adversas

La eficacia clínica y la seguridad del tratamiento restitutivo de testosterona deberá valorarse a los tres y seis meses después de emprender el tratamiento con esta hormona y cada año a partir de entonces.

Niveles de hemoglobina

La administración de testosterona a varones con deficiencia de andrógenos típicamente conlleva un aumento de 3 a 5% en los niveles de hemoglobina. La eritrocitosis de alcance clínico es rara en los varones hipogonadales jóvenes, pero puede presentarse en varones con apnea del sueño, antecedentes de tabaquismo importante, neumopatía obstructiva crónica o edad avanzada. La magnitud del incremento de la hemoglobina durante el tratamiento con testosterona al parecer guarda relación con los niveles máximos de testosterona. La restitución transdérmica de testosterona produce un ascenso de la hemoglobina menor que los ésteres de esta hormona.

Tacto digital de la próstata y niveles de antígeno específico de próstata en suero

El tratamiento restitutivo de testosterona aumenta el volumen de la próstata al tamaño observado en testigos de edad equiparable pero no debe aumentar el volumen de la próstata más allá de lo esperado para la edad. No hay evidencia de que la restitución de testosterona produzca cáncer prostático. Sin embargo, la administración de andrógenos puede exacerbar un cáncer prostático preexistente. Muchos varones de edad avanzada albergan focos microscópicos de cáncer en sus próstatas. No se sabe si la administración de testosterona a largo plazo inducirá el crecimiento de estos focos microscópicos y su transformación en cánceres de alcance clínico.

Los niveles de antígeno específico de próstata (*prostate-specific antigen*, PSA) son más bajos en los varones con deficiencia de testosterona y se normalizan después de la reposición de testosterona. Hay una considerable variabilidad entre prueba y repetición de prueba en las determinaciones de antígeno específico de próstata; el coeficiente de variación promedio entre los ensayos para el PSA es de 15%. El intervalo de confianza de 95% para el cambio de los valores de PSA, determinado a intervalos de tres a seis meses, es de 1.4 ng/ml. Los incrementos en los niveles de antígeno específico de próstata después de la administración suplementaria de testosterona en varones con

deficiencia de andrógeno suelen ser <0.5 ng/ml y las elevaciones >1.0 ng/ml durante un período de tres a seis meses son raras. No obstante, la administración de testosterona a varones con niveles de PSA basales de entre 2.5 y 4.0 ng/ml hará que tales niveles sobrepasen 4.0 ng/ml en algunos y muchos pueden verse sometidos a biopsia de próstata. El criterio de velocidad en el cambio del antígeno específico de próstata puede utilizarse en pacientes con determinaciones secuenciales de antígeno específico de próstata durante más de dos años, de modo que un cambio >0.40 ng/ml/año merece una valoración urológica más estricta.

Valoración del riesgo cardiovascular

Se desconocen los efectos a largo plazo de la testosterona suplementaria en el riesgo cardiovascular. Los efectos de la hormona sobre los lípidos dependen de las dosis (fisiológicas o suprafisiológicas), la vía de administración (oral o parenteral) y la formulación (aromatizable o no). La restitución fisiológica mediante un andrógeno aromatizable tiene un modesto efecto en las lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) o ningún efecto siquiera. En los varones de edad promedio con niveles de testosterona bajos, está demostrado que la restitución fisiológica de testosterona mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la obesidad visceral. En estudios epidemiológicos, las concentraciones de testosterona guardan una relación inversa con la razón cintura/cadera y están directamente correlacionados con los niveles de colesterol de HDL. Estos datos sugieren que las concentraciones fisiológicas de testosterona se correlacionan con factores vinculados a un menor riesgo cardiovascular. Sin embargo, en ningún estudio prospectivo se ha analizado el efecto de la restitución de testosterona sobre el riesgo cardiovascular.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Disfunción sexual en el varón

Véase el capítulo 43.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infertilidad masculina

Véase el capítulo 45.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos benignos y malignos de la próstata

Véase el capítulo 81.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neoplasias testiculares

Véase el capítulo 82.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agradecimiento

Agradecemos a James E. Griffin y Jean D. Wilson, autores del capítulo: Trastornos de los Testículos en la 15ª edición de la obra de Harrison, sus contribuciones al presente capítulo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Achermann JC et al: Inherited disorders of the gonadotropin hormones. Mol Cell Endocrinol 179:89, 2001 [PMID: 11420133]

American College of Physicians: American Society of Internal Medicine Disease Management Module on Male Hypogonadism, 2002

Andropause, Consensus Panel: Proceedings of the Andropause Consensus Panel, The Endocrine Society, 2001

Beranova M et al: Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 86:1580, 2001 [PMID: 11297587]

Bhasin S, Buckwalter JG: Testosterone dose-response relationships in healthy young men. Am J Physiol Endocrinol Metab 281:E1172, 2001

Bhasin S, Buckwalter JG: Testosterone supplementation of older men: A rational idea whose time has not yet come. J Androl 122:718, 2001

——— et al: Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: Recommendations for a standardized monitoring plan. J Androl 24:299, 2003

Carani C et al: Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med 337:91, 1997 [PMID: 9211678]

Feldman HA et al: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 87:589, 2002 [PMID: 11836290]

Harman SM et al: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab 86:724, 2001 [PMID: 11158037]

Klein KO et al: Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: The NIH experience. J Clin Endocrinol Metab 86:4711, 2001 [PMID: 11600530]

Liu PY et al: Androgens and cardiovascular disease. Endocr Rev 24:313, 2003 [PMID: 12788802]

SedImeyer IL, Palmert MR: Delayed puberty: Analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab 87:1613, 2002 [PMID: 11932291]

Shozu M et al: Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. N Engl J Med 348:19, 2003

Snyder PJ et al: Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. J Clin Endocrinol Metab 84:2647, 1999 [PMID: 10443654]

Wickman S: A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: A randomised controlled trial. Lancet 357:1743, 2001 [PMID: 11403810]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades del ovario y del aparato reproductor femenino: introducción

La reproducción normal de la mujer requiere la acción integrada del sistema nervioso central, glándula hipófisis y ovario para orquestar el ciclo mensual de desarrollo del folículo ovárico y la descarga del óvulo. Los cambios hormonales que acompañan al ciclo menstrual preparan al útero para la implantación si ocurre fecundación del óvulo. Después de la menopausia estos ciclos dejan de producirse y ocurre reducción marcada de la concentración de esteroides sexuales, lo que tiene como consecuencia cambios fisiológicos. Los trastornos del aparato reproductor femenino pueden tener su etiología en el desarrollo o ser de origen estructural u hormonal. El aparato reproductor también es susceptible a enfermedades de transmisión sexual, que pueden ser infecciones activas o crónicas que predisponen a esterilidad y neoplasias. Son relativamente frecuentes las lesiones malignas ginecológicas, en particular de ovario, útero y cuello uterino. Aunque son muchas las pacientes que reciben asistencia especializada de los ginecoobstetras, es esencial que internistas y médicos familiares cuenten con conocimientos profundos sobre el aparato reproductor de la mujer y sus trastornos para poder ofrecerles la asistencia amplia y adecuada de la salud.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Desarrollo, estructura y función del ovario

Embriología

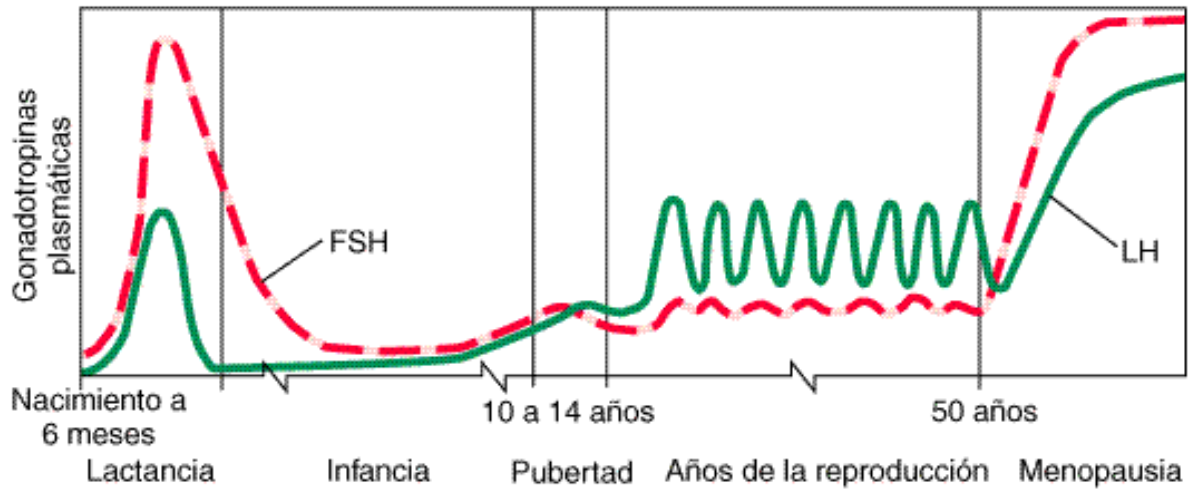
Las células germinales primordiales migran hasta el reborde genital adyacente al riñón mesonéfrico hacia la quinta semana de la gestación, y experimentan división mitótica. Las gónadas se encuentran en estado indiferenciado hasta la séptima semana de la vida fetal, época en la que puede efectuarse la distinción entre el ovario y el testículo (cap. 328). Desde el quinto mes de vida fetal, el folículo primordial está constituido por el oocito primario cuyo desarrollo se encuentra detenido en la meiosis, una capa circundante sencilla de células granulosas y una membrana basal que separa al folículo primordial de los tejidos de estroma circundantes (intersticiales). El ovario contiene un número finito de células germinales, que llegan a constituir unos siete millones de oogonias entre el quinto y sexto meses de gestación. De manera subsecuente el número de células germinales disminuye por un proceso de atresia, de modo que quedan cerca de un millón de ellas al nacer, quedan 400 000 en el momento de la menarquia y sólo hay unas cuantas al llegar la menopausia.

Maduración puberal

La maduración final de los folículos ováricos se inicia durante la pubertad. Las dos hormonas principales que regulan el desarrollo folicular son las gonadotropinas hipofisarias, hormona folículoestimulante (*follicle stimulating hormone*, FSH) y hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) (fig. 326-1). En el recién nacido, de manera concomitante con la disminución de las concentraciones de estrógenos y progesterona causada por la separación de la placenta, ocurre un aumento de rebote de la secreción de gonadotropinas durante los primeros meses de vida. Con la maduración continua del eje hipotalamohipofisario, éste (llamado también gonadostato) se vuelve extraordinariamente sensible a la retroalimentación negativa producida por las concentraciones bajas de hormonas esteroides circulantes, y disminuyen una vez más las gonadotropinas plasmáticas. Al aproximarse el momento de la pubertad, la disminución de la sensibilidad del gonadostato permite el aumento de la secreción de FSH y LH, posiblemente secundario al aumento de la secreción episódica o pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) por el hipotálamo (cap. 318). El aumento en la secreción de estrógenos ejerce una retroalimentación positiva, que da por resultado intensificación de la descarga pulsátil de LH y, en última instancia, la menarquia y la ovulación, después de lo cual las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas llegan a los valores observados en la mujer adulta pero varían en el transcurso del ciclo menstrual. Después de la menopausia, se incrementan las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas y llegan a una meseta luego de cinco a 10 años, y se conservan constantes hasta el octavo o noveno decenio de la vida, tras los cuales tienden a disminuir. Aunque la función ovárica se encuentra regulada primordialmente por la LH y la FSH, el ovario es una fuente de hormonas y factores del crecimiento

proteínicos, como inhibina y activina, que desempeñan una función de importancia en la función ovárica y en su regulación. La producción de inhibina por el ovario maduro explica, en parte, la reducción selectiva de la FSH que se observa durante los años de la vida reproductiva (fig. 326-1).

FIGURA 326-1.



Patrón de secreción de las gonadotropinas durante las diferentes etapas de la vida de la mujer. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.

Entre los 10 y los 11 años de edad empiezan a aparecer en las niñas los caracteres sexuales secundarios, es decir, el desarrollo del botón mamario (*telarquia*), a lo que sigue el desarrollo del vello púbico (*pubarquia*), y más tarde el crecimiento del pelo axilar (*adrenarquia*). Se cree que el crecimiento del vello púbico y axilar es iniciado por los andrógenos suprarrenales, cuyas concentraciones empiezan a elevarse entre los seis y ocho años de edad. Sobreviene acto seguido una fase rápida de crecimiento, que alcanza su nivel máximo a los 12 años de edad.

La pubertad culmina cuando comienzan las menstruaciones cíclicas. El tiempo medio entre el inicio del desarrollo mamario y de la menstruación (*menarquia*) es de dos años. Los ciclos menstruales suelen ser irregulares e imprevisibles en los primeros años después de la menarquia, debido a la falta de ovulación. La edad de la menarquia es variable y depende parcialmente de factores socioeconómicos y genéticos, así como del estado general de salud. Parece que, en Estados Unidos, la edad media de la menarquia ha disminuido a un ritmo de tres o cuatro meses por decenio en los últimos 100 años y se sitúa en la actualidad alrededor de los 12 años; este descenso se atribuye fundamentalmente a la mejoría de la nutrición. Se han correlacionado las concentraciones de leptina con el inicio del proceso de la pubertad. Ocurre una combinación crítica del peso corporal total y el porcentaje de grasa del cuerpo relacionada con desarrollo de insensibilidad hipotalámica a la retroalimentación de los esteroides, que tiene como consecuencia aumento de la secreción de gonadotropinas y, como culminación, la menarquia. Las niñas obesas tienen la menarquia con más prontitud que las que tienen un peso corporal normal. En cambio, pueden retrasar la aparición de la menarquia la participación activa en deportes o danza y los trastornos como desnutrición y enfermedades debilitantes crónicas.

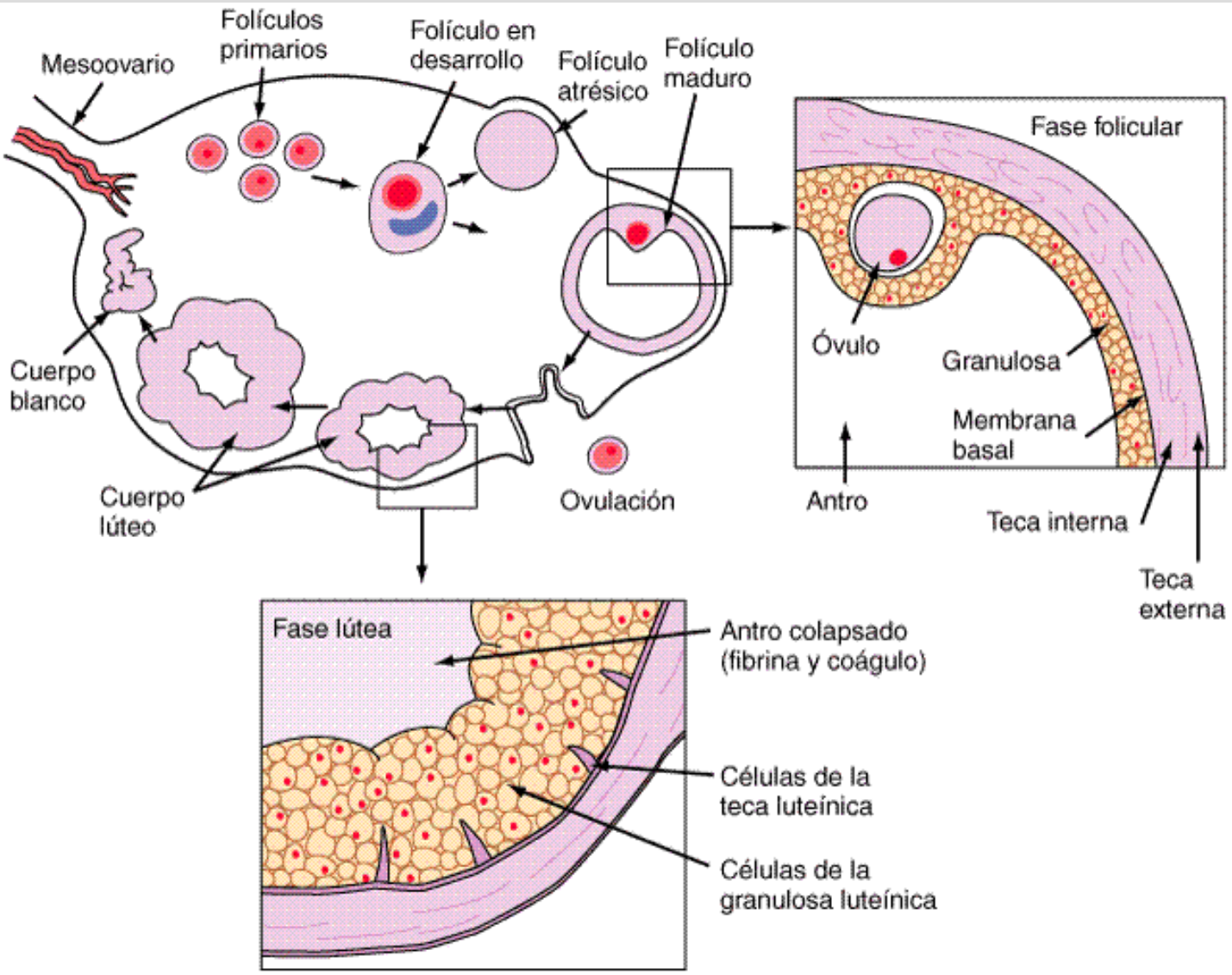
Ovario maduro

Morfología

La figura 326-2 ilustra esquemáticamente los componentes anatómicos y función del ovario adulto. Bajo el

efecto de las gonadotropinas, se produce el reclutamiento de un grupo de folículos primarios, uno de los cuales, el "dominante", inicia la maduración a los seis a ocho días del ciclo menstrual; este proceso se caracteriza por crecimiento acelerado de las células de la granulosa y aumento de tamaño del antro, lleno de líquido. Los folículos reclutados, no destinados a la ovulación, comienzan a degenerar y sufren atresia similar a la observada durante la embriogénesis. Inmediatamente antes de la ovulación, la meiosis prosigue en el óvulo dominante, y se completa la primera división meiótica, apareciendo el primer corpúsculo polar. El antro aumenta rápidamente de tamaño (hasta 10 a 25 mm), con incremento del líquido folicular; la superficie del folículo adelgaza y se forma un estigma cónico. La ovulación a partir del folículo dominante tiene lugar de 16 a 23 h después de que la concentración de LH alcance su máximo valor o 24 a 38 h después de que se inicie dicha elevación; la ovulación es consecuencia de la rotura de la pared folicular en el área del estigma. Durante el proceso, tiene lugar la expulsión del óvulo y de la masa de células de la granulosa que lo rodea, que se denominan *células del cúmulo.* Se cree que la rotura se efectúa por la acción de enzimas hidrolizantes de la superficie del folículo, posiblemente regulada por prostaglandinas. La segunda división meiótica se inicia cuando el óvulo es fecundado por el espermatozoide, apareciendo entonces el segundo corpúsculo polar. Tras la ovulación, se inicia la formación del *cuerpo lúteo* en el residuo retenido del folículo ovulado; las células residuales de la granulosa y de la teca aumentan de tamaño y acumulan lípidos y un pigmento amarillo, la luteína, para convertirse en "luteinizadas". Después de 14 ± 2 días (vida funcional del cuerpo lúteo), comienza la atrofia del cuerpo lúteo, que es reemplazado finalmente por una cicatriz fibrosa o *cuerpo blanco*. No se conocen los factores que limitan la vida del cuerpo lúteo humano. Sin embargo, si tiene lugar el embarazo, el cuerpo lúteo persiste por efecto de las gonadotropinas coriónicas placentarias y secreta progesterona para apoyar la fase inicial del embarazo.

FIGURA 326-2.



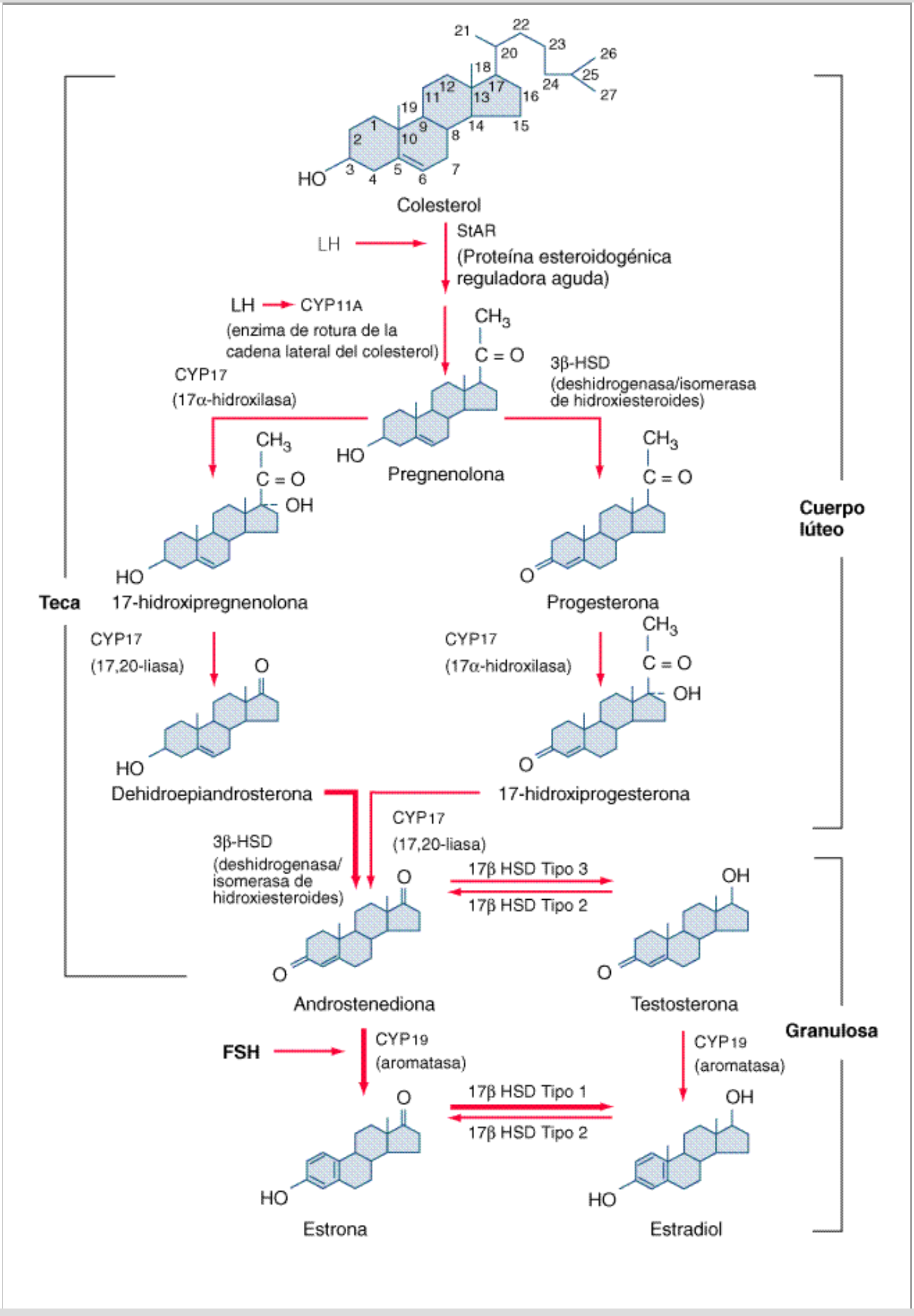
Cambios evolutivos en el ovario adulto durante un ciclo de 28 días.

Formación de hormonas

Hormonas esteroideas

Los esteroides ováricos, al igual que las demás hormonas esteroideas, derivan del colesterol (fig. 326-3). El ovario puede sintetizar colesterol de *novo,* pero también utiliza el que obtiene de las lipoproteínas circulantes como sustrato para la síntesis de hormonas esteroideas. Se cree que casi todas las células ováricas poseen la dotación enzimática completa necesaria para convertir el colesterol en estradiol (fig. 326-3); sin embargo, los diferentes tipos celulares del ovario contienen cantidades variables de estas enzimas, por lo que en cada compartimiento principal predominan hormonas diferentes. Por ejemplo, el cuerpo lúteo produce fundamentalmente progesterona y 17-hidroxiprogesterona, mientras que las células de la teca y del estroma convierten el colesterol en los andrógenos androstenediona y testosterona. Las células de la granulosa poseen gran actividad de aromatasa, una enzima que participa en la síntesis de estrógenos; estas células utilizan como sustrato los andrógenos sintetizados por ellas mismas y por las células adyacentes de la teca.

FIGURA 326-3.


Colesterol
LH
StAR
(Proteína esteroidogénica reguladora aguda)
LH → CYP11A
(enzima de rotura de la cadena lateral del colesterol)
CYP17
(17α-hidroxilasa)
3β-HSD
(deshidrogenasa/isomerasa de hidroxiesteroides)
Pregnenolona
17-hidroxipregnenolona
Progesterona
Cuerpo lúteo
Teca
CYP17
(17,20-liasa)
CYP17
(17α-hidroxilasa)
Dehidroepiandrosterona
17-hidroxiprogesterona
3β-HSD
(deshidrogenasa/ isomerasa de hidroxiesteroides)
CYP17
(17,20-liasa)
17β HSD Tipo 3
17β HSD Tipo 2
Androstenediona
Testosterona
Granulosa
FSH
CYP19
(aromatasa)
CYP19
(aromatasa)
17β HSD Tipo 1
17β HSD Tipo 2
Estrona
Estradiol

Vía principal de la síntesis de las hormonas esteroideas en el ovario. Las llaves muestran los componentes enzimáticos principales para el cuerpo lúteo, estroma y células de la granulosa; estas células producen, respectivamente, progesterona y 17-OH-progesterona, andrógenos y estrógenos, de modo principal. El lugar fundamental de acción de la LH y la FSH se indica por las flechas horizontales. La flecha delgada destaca el hecho de que el metabolismo de la 17-hidroxiprogesterona está limitado en el ovario humano. 17β HSD, deshidrogenasa de 17β-hidroxiesteroides.

La LH actúa fundamentalmente regulando la primera etapa de la biosíntesis de hormonas esteroideas, es decir, la transformación del colesterol dentro de la mitocondria mediante la proteína reguladora aguda esteroidogénica (*steroidogenic acute regulatory*, StAR) y su conversión en pregnenolona. La FSH actúa regulando el proceso final, por el que los andrógenos sufren aromatización para convertirse en estrógenos. Por eso, cuando no existe FSH, la LH aumenta el flujo de sustrato y la formación de andrógenos, de progesterona o de ambos, mientras que, en ausencia de LH, el efecto de la FSH es sólo menor, por la escasez de sustratos disponibles para la aromatización.

Estrógenos

El principal estrógeno secretado por el ovario y el más potente es el estradiol. La estrona también es secretada en el ovario, aunque su fuente principal es la conversión extraovárica de androstenediona en los tejidos periféricos. El estriol (16-hidroxiestradiol), el estrógeno preponderante en la orina, procede de la 16-hidroxilación de la estrona y del estradiol. Los catecolestrógenos se producen por la hidroxilación de los estrógenos en posición C-2 o C-4 y actúan, a veces, como mediadores intracelulares de algunos efectos estrogénicos. Los estrógenos fomentan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en la mujer y provocan el crecimiento uterino, engrosamiento de la mucosa vaginal, disminución de la viscosidad del moco cervical y desarrollo del sistema de conductos mamarios. Los estrógenos alteran también los perfiles de lípidos y ejercen efectos sobre el endotelio vascular. El mecanismo de acción clásico de los estrógenos en los tejidos sobre los que actúan es semejante al de las otras hormonas esteroideas, y abarca fijación a un receptor nuclear de estas hormonas, ya sea un receptor de estrógenos (*estrogen receptor*, ER) α o un ERβ, e intensificación de la transcripción de diversos genes diana de su acción (cap. 317). Se cuenta cada vez con más pruebas de que los ER actúan también por mecanismos no clásicos para alterar la transducción de señales independientemente de la fijación del receptor al DNA. Los ER tienen sitios hísticos de expresión específicos y se unen a diversos estrógenos con afinidades diferentes, y por este motivo confieren ciertas acciones selectivas. La fijación relativamente promiscua de los estrógenos sintéticos y naturales a los ER ha permitido el desarrollo de moduladores selectivos de este receptor (*selective estrogen receptor modulators*, SERM) como tamoxifén y raloxifén.

Progesterona

La progesterona es la principal hormona secretada por el cuerpo lúteo y la causante del efecto progestágeno, es decir, de la inducción de actividad secretora en el endometrio del útero, previamente estimulado por los estrógenos, como preparación para la implantación del huevo fecundado. La progesterona también induce la reacción decidual del endometrio. Otros efectos consisten en la inhibición de las contracciones uterinas, aumento de la viscosidad del moco cervical, desarrollo glandular de la mama y ascenso de la temperatura basal (efecto termógeno).

Andrógenos

El ovario sintetiza diversos esteroides de 19 átomos de carbono, como dehidroepiandrosterona, androstenediona, testosterona y dihidrotestosterona, fundamentalmente en las células del estroma y de la teca. El principal esteroide de 19 átomos de carbono producido por el ovario es la androstenediona (fig. 326-3), parte de la cual es secretada hacia el plasma y parte es convertida en estrógenos por las células de la granulosa o en testosterona en el intersticio. La androstenediona también se convierte en testosterona y estrógenos en los tejidos periféricos. Los únicos andrógenos verdaderos que actúan en el receptor androgénico e inducen signos de virilización en la mujer son la testosterona y la dihidrotestosterona (cap. 44).

Otras hormonas

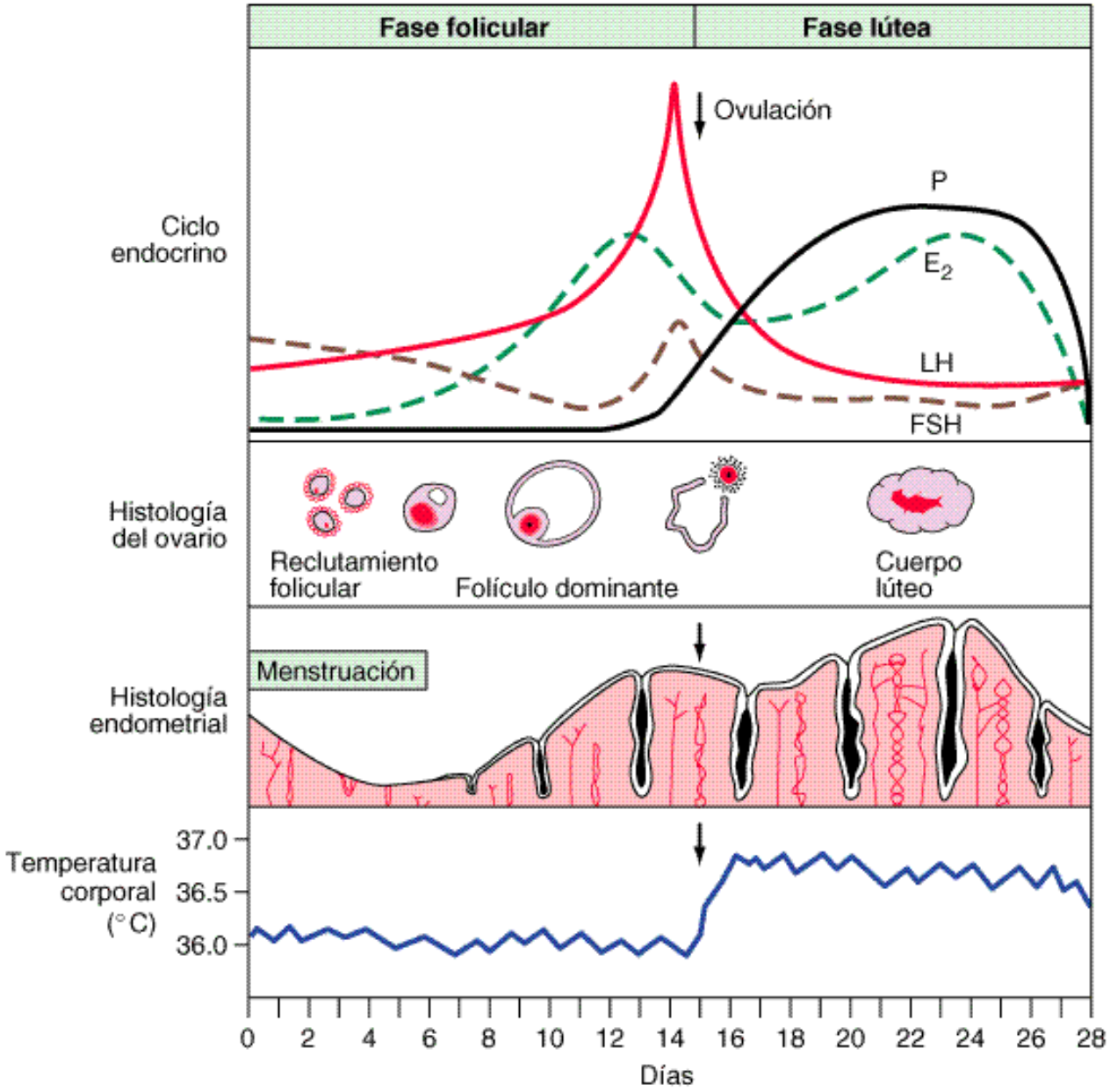
La *inhibina* es secretada en dos formas (A y B) por el folículo e inhibe la liberación de FSH por el eje hipotalámico-hipofisario. La *activina* se secreta también en el folículo y podría aumentar la secreción de FSH y ejercer efectos locales sobre la esteroidogénesis ovárica. La *folistatina* es una proteína que se une a la activina y atenúa las acciones de ésta y de otros miembros de la familia del factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) beta.

Algunas hormonas ováricas desempeñan una función incierta en la fisiología humana. La *relaxina* es una hormona polipeptídica producida por el cuerpo lúteo humano o por la decidua que reblandece el cuello uterino y relaja la sínfisis púbica, como mecanismo de preparación al parto en los animales. Se han detectado asimismo *oxitocina, vasopresina* y otras hormonas hipotalámicas e hipofisarias en las células de la granulosa o en las células luteínicas, aunque se desconoce su función. Las células de la granulosa secretan un factor *inhibidor de la maduración del ovocito* (*oocyte maturation inhibitor*, OMI) que impide la ovulación prematura. Además en las gónadas de ambos sexos se ha aislado una *sustancia inductora de la meiosis*, que pone en marcha la meiosis, fenómeno que ocurre con mayor antelación en el desarrollo ovárico que en el testicular. Diversos factores de crecimiento locales (entre ellos los factores similares a la insulina [*insulin-like growth factor,* IGF] 1 y 2 y los factores transformadores del crecimiento TGFα y β) podrían influir en la secreción de esteroides por el ovario.

Ciclo menstrual normal

El ciclo menstrual suele dividirse en una fase folicular o proliferativa y una fase lútea o secretora (fig. 326-4). La secreción de FSH y LH se halla sometida fundamentalmente a un control por retroalimentación negativa a partir de los esteroides ováricos (sobre todo, del estradiol) y probablemente de la inhibina (que suprime de manera selectiva la FSH), si bien la respuesta de las gonadotropinas depende de la concentración de estradiol. La secreción de FSH desciende progresivamente a medida que aumentan los niveles de estrógenos, lo que refleja una retroalimentación negativa típica. En cambio, la secreción de LH se suprime de forma máxima con concentraciones bajas mantenidas de estrógenos y aumenta como respuesta a la elevación de estradiol, es decir, se trata de un control por retroalimentación positiva. La retroalimentación de los estrógenos actúa tanto en el hipotálamo como en la hipófisis. La retroalimentación negativa disminuye la GnRH e inhibe la producción de gonadotropinas; y la positiva se asocia con un aumento de la frecuencia de secreción de GnRH y de la sensibilidad hipofisaria a dicha hormona.

FIGURA 326-4.



Cambios hormonales ováricos, endometriales y de la temperatura basal en relación con el ciclo menstrual.

La duración del ciclo menstrual se define como el intervalo comprendido entre el comienzo de un episodio de sangrado menstrual y el comienzo del siguiente. El ciclo menstrual de las mujeres en edad fértil es de 28 ± 3 días por término medio y la duración media del flujo menstrual es de 4 ± 2 días. En el momento de la menarquia y antes de la menopausia, es frecuente que el ciclo menstrual (habitualmente anovulador) se prolongue. Al final del ciclo menstrual, los niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona descienden, aumentando simultáneamente los de FSH circulante, bajo cuyo efecto se inician el reclutamiento folicular y el desarrollo del folículo dominante del ciclo siguiente.

Después del inicio de la menstruación, el desarrollo folicular continúa, pero las concentraciones de FSH descienden. Alrededor de ocho a 10 días antes de la máxima elevación de LH, a la mitad del ciclo, comienzan a elevarse los niveles plasmáticos de estradiol como consecuencia de su secreción por las células de la granulosa del folículo dominante en crecimiento. Las concentraciones de LH también ascienden (retroalimentación positiva) en la segunda mitad de la fase folicular. La secreción de estradiol es máxima inmediatamente antes de la ovulación, para descender luego. El aumento mantenido del nivel

plasmático de LH que tiene lugar a continuación fomenta la maduración definitiva del folículo, que se asocia a la rotura del mismo y a la ovulación 16 a 23 h después de alcanzada la concentración máxima. En paralelo con el aumento de LH se produce un aumento menor de la concentración plasmática de FSH, cuyo significado fisiológico se desconoce. La progesterona plasmática comienza a elevarse inmediatamente antes de la mitad del ciclo y facilita el efecto de retroalimentación positiva del estradiol sobre la secreción de hormona luteinizante.

Al comenzar la fase lútea, las gonadotropinas plasmáticas disminuyen y la progesterona del plasma aumenta. El ascenso secundario de los estrógenos provoca una mayor supresión de gonadotropinas. Cuando se acerca el final de la fase lútea, descienden los niveles de progesterona y estrógenos y se elevan nuevamente los de FSH, para iniciar el desarrollo del siguiente folículo (generalmente en el ovario contralateral) y del siguiente ciclo menstrual. Los niveles de inhibina A son bajos en la fase folicular, pero alcanzan su concentración máxima en la fase lútea. Por el contrario, los niveles de inhibina B están aumentados en la fase folicular y disminuidos en la fase lútea.

El endometrio que reviste la cavidad uterina experimenta considerables variaciones como respuesta a los cambios de las concentraciones plasmáticas de las hormonas ováricas (fig. 326-4). Paralelamente al descenso de los estrógenos y de la progesterona en el plasma y a la disminución de la función del cuerpo lúteo en la fase lútea final, se produce un vasoespasmo intenso en las arteriolas espirales que aportan sangre al endometrio, seguido de necrosis isquémica, descamación endometrial y hemorragia. El vasoespasmo es producto de las prostaglandinas locales. El comienzo de la hemorragia marca el primer día del ciclo menstrual; el endometrio se encuentra adelgazado al cuarto o quinto día del ciclo. Durante la fase proliferativa, el crecimiento glandular del endometrio depende de los estrógenos. Sin embargo, después de la ovulación, la elevación de la progesterona produce engrosamiento del endometrio y se opone a su crecimiento acelerado. El endometrio pasa a la fase secretora, que se caracteriza por tortuosidad de las glándulas, aspecto en remolino de las arteriolas espirales y secreción glandular. Conforme involuciona la función del cuerpo lúteo, si no se produce la concepción, se inicia nuevamente la sucesión de acontecimientos que conducen a la menstruación.

Los cambios difásicos de la temperatura basal corporal son característicos del ciclo ovulador y se deben a variaciones de la concentración de progesterona (fig. 326-4). Después de la ovulación, la temperatura basal aumenta de 0.3 a 0.5°C y se mantiene así durante la fase lútea, para regresar a las cifras basales normales (36.2 a 36.4°C) tras el inicio de la siguiente menstruación.

Menopausia

La *menopausia* se define como el suceso final de la hemorragia menstrual en la mujer. Es consecuencia del agotamiento de los folículos ováricos, proceso que se inicia durante el desarrollo fetal. La edad mediana de las mujeres en el momento en que se interrumpe la hemorragia menstrual es de 50 a 51 años. Antes de la menopausia el patrón de los ciclos menstruales es variable, pero el intervalo entre una y otra menstruación suele volverse más corto, porque el reclutamiento folicular se acelera a causa de los incrementos de la FSH. A menudo están elevadas las concentraciones de FSH y 17β-estradiol (E_2) en el día tres. Los ciclos ovulatorios persisten durante cierto tiempo, y a continuación se vuelve frecuente la anovulación.

Los ovarios de las mujeres posmenopáusicas son pequeños y arrugados y las células residuales que contienen son predominantemente de estroma. Las concentraciones plasmáticas de estrógenos y andrógenos se encuentran reducidas, pero no faltan estas hormonas por completo. Antes de la menopausia la androstenediona plasmática se deriva casi por igual de las glándulas suprarrenales y de los ovarios; después de la menopausia se interrumpe la contribución ovárica, de modo que las concentraciones plasmáticas de androstenediona disminuyen en 50%. Sin embargo, el ovario menopáusico sigue secretando testosterona, la cual probablemente se produzca en las células del estroma. Después de la menopausia la formación extraglandular de estrógenos es la vía principal de la síntesis de estrógenos. Como el tejido adiposo es un sitio principal de producción extraglandular de estrógenos, la formación periférica de estas hormonas puede estar realmente incrementada en mujeres posmenopáusicas obesas. El estrógeno predominante formado es la estrona más que el estradiol. → ***Para encontrar una descripción del tratamiento de la menopausia, consulte el capítulo 327.***

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15840738]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Valoración clínica y por laboratorio del estado hormonal

El estado hormonal de la mujer suele estudiarse por medio de la historia clínica y de la exploración física. En general, la presencia de caracteres sexuales secundarios, como el desarrollo normal de la mama femenina, indica una secreción previa adecuada de estrógenos; por otra parte, la aparición de menstruaciones regulares, previsibles y cíclicas, implica la ovulación y producción adecuada de gonadotropinas, estrógenos, progesterona y andrógenos, y la integridad del aparato genital externo. La historia clínica es más útil que las pruebas de laboratorio para valorar el estado hormonal del ovario. Sin embargo, los estudios analíticos ofrecen información complementaria que ayuda al diagnóstico de mujeres con trastornos endocrinológicos o infecundidad (cap. 45).

Gonadotropinas hipofisarias

Las gonadotropinas plasmáticas se miden por inmunoanálisis. Como FSH y LH se secretan de manera pulsátil, puede ser difícil interpretar los resultados obtenidos de una sola muestra de suero. Más aún, los valores varían con amplitud durante el ciclo menstrual, de manera particular en el momento de la fase rápida de descarga de gonadotropinas durante la mitad del ciclo. En consecuencia, las mediciones plasmáticas de gonadotropinas tienen su principal aplicación para valorar a mujeres en las que se sospecha insuficiencia ovárica y para brindar apoyo al diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (*polycystic ovarian syndrome*, PCOS) o de hipogonadismo hipogonadotrópico. Las concentraciones de FSH que se encuentran persistentemente por arriba de 40 UI/L son diagnósticas de insuficiencia ovárica, y una cifra de LH menor de 0.8 UI/L sugiere hipogonadismo hipogonadotrópico. En la práctica, sin embargo, los valores de gonadotropina pueden causar confusión y deben interpretarse en el contexto de otros antecedentes, datos de la exploración física y de laboratorio.

Hormonas ováricas

Estrógenos

La presencia de caracteres sexuales secundarios normales implica una producción previa de estrógenos adecuada. La exploración de la pelvis permite identificar el estado estrogénico de la mujer. La presencia de una vagina húmeda y rugosa con un moco cervical abundante, claro, fluido y filante, que muestra arborización o disposición en helecho al extenderse sobre un portaobjetos, es una prueba evidente de que la producción estrogénica es correcta. La demostración por citología de la presencia de células epiteliales vaginales maduras y de abundantes células epiteliales escamosas

cornificadas con núcleos picnóticos confirma la presencia de concentraciones suficientes de estrógenos.

La prueba de supresión de progesterona proporciona una valoración funcional del endometrio, de la porción externa del aparato reproductor femenino y el estado estrogénico. Si al cabo de una semana o 10 días después de suspender el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona (10 mg por vía oral una a dos veces al día durante cinco días) o tras una inyección intramuscular única de progesterona (100 mg) aparece la menstruación, podrá aceptarse que la estimulación estrogénica previa ha sido suficiente y permite una hemorragia de supresión.

La medición de los niveles de los estrógenos en el plasma o en la orina no es muy útil para la valoración sistemática del estado estrogénico, por las variaciones de las concentraciones plasmáticas a lo largo del ciclo normal y por la dificultad para calcular el día del ciclo en mujeres con ciclos anómalos. El estradiol plasmático se mide cuando se intenta inducir la ovulación con gonadotropinas, con el fin de evitar el desarrollo de un síndrome de hiperestimulación ovárica; esta medición se emplea, junto con el estudio ecográfico, para controlar el crecimiento folicular en las mujeres sometidas a técnicas de fecundación *in vitro.*

Progesterona

La presencia de menstruaciones cíclicas y previsibles indica igualmente una secreción adecuada de progesterona en la fase lútea del ciclo menstrual. La medición de progesterona es útil para comprobar la ovulación y valorar si la fase lútea es adecuada en mujeres infecundas. Existen varias pruebas funcionales para valorar la secreción de progesterona. La más útil y económica es la medición diaria de la temperatura basal corporal a lo largo del ciclo. La progesterona posee propiedades termógenas, por lo que la comprobación de una curva mensual bifásica con elevación de la temperatura durante aproximadamente dos semanas después de la ovulación implica una secreción adecuada de progesterona en la fase lútea (fig. 326-4). El moco cervical viscoso, no filante ni arborizado y la observación de células predominantemente intermedias en la citología vaginal o la demostración de un epitelio secretor en la biopsia de endometrio durante la fase lútea (días 20 a 22 del ciclo), constituyen pruebas adicionales de la secreción de progesterona. Además, puede medirse la progesterona plasmática para valorar la función del cuerpo lúteo; la concentración mayor de 10 μmol/L (más de 3 ng/ml) sugiere que ocurrió ovulación y función adecuada del cuerpo lúteo.

Andrógenos

En condiciones normales, el ovario secreta androstenediona, testosterona y dehidroepiandrosterona. Cuando se producen andrógenos en exceso, es frecuente observar hirsutismo, virilización, o ambos. El estudio de los síndromes con exceso androgénico se expone en el capítulo 44.

Diagnóstico de embarazo

El embarazo suele sospecharse y diagnosticarse por la historia clínica y exploración física. Es decir, una mujer que previamente tenía menstruaciones cíclicas previsibles presenta amenorrea, ingurgitación dolorosa de las mamas, malestar general, cansancio y náuseas, y en la exploración física demuestra un útero blando y grande.

La gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG) es secretada por las células trofoblásticas de la placenta, y se excreta en la orina. Las determinaciones de la hCG hacen posible identificar el embarazo ocho a 10 días después de la ovulación antes de que se perciba la primera falta del período menstrual y mucho antes que pueda diagnosticarse el embarazo por medios clínicos. En la actualidad se cuenta con pruebas de embarazo sensibles y específicas basadas en la hCG para que las mujeres las efectúen en su hogar.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de la función ovárica

Época prepuberal

Se dice que la pubertad es *precoz* cuando el botón mamario aparece antes de los ocho años o la menarquia se inicia antes de los nueve. Los trastornos en los que los caracteres sexuales incipientes son adecuados al sexo genético y gonadal, es decir, la feminización en la niña y la virilización en el niño, se denominan *precocidad isosexual*; por el contrario, se habla de *precocidad heterosexual* cuando los caracteres sexuales no guardan correspondencia con el sexo genético, es decir, cuando aparecen virilización en la niña o feminización en el niño. Los trastornos puberales de los niños se describen en el capítulo 325.

Pubertad precoz isosexual

La pubertad precoz isosexual de la niña se clasifica en tres categorías principales (cuadro 326-1).

Cuadro 326-1. Diagnóstico diferencial de la precocidad sexual

I. Precocidad isosexual
A. Pubertad precoz verdadera
1. Constitucional
2. Enfermedad orgánica cerebral
3. Hiperplasia suprarrenal congénita
B. Seudopubertad precoz
1. Tumores ováricos
2. Tumores suprarrenales
3. Síndrome de McCune-Albright
4. Hipotiroidismo
5. Síndrome de Russell-Silver
6. Medicamentos con estrógenos
C. Precocidad sexual incompleta
1. Telarquia prematura
2. Adrenarquia prematura
3. Pubarquia prematura
II. Precocidad heterosexual
A. Tumores ováricos
B. Tumores suprarrenales

C. Hiperplasia suprarrenal congénita

Pubertad precoz

La pubertad precoz (dependiente de gonadotropinas) se caracteriza por una sucesión temprana pero por lo demás normal del desarrollo puberal, en el que se incluyen aumento de la secreción de gonadotropinas y ciclos menstruales ovulatorios. La pubertad precoz constitucional o idiopática es el problema en 90% de los casos. El trastorno es más frecuente en niñas que en niños. No es posible identificar una causa de la maduración prematura del sistema nervioso central: se puede identificar al eje hipotálamo-hipofisario, y el diagnóstico se confirma al encontrar un patrón adulto de secreción de LH y FSH en la prueba de estimulación con GnRH. La aparición prematura de los caracteres sexuales secundarios y de ciclos ovulatorios que acompañan al riesgo de fecundidad pueden producir trastornos emocionales significativos. Esto vuelve imperativo iniciar con prontitud el tratamiento. Los análogos de la GnRH suprimen las gonadotropinas e inhiben la síntesis de estrógenos y por este motivo bloquean la pubertad precoz; pueden prevenir también el cierre prematuro de las epífisis y la estatura corta resultante.

Aproximadamente, 10 % de los casos son secundarios a enfermedad orgánica cerebral del tipo de tumores cerebrales (gliomas hipotalámicos, astrocitomas, ependimomas, germinomas y hamartomas), encefalitis, meningitis, hidrocefalia, traumatismos craneales, esclerosis tuberosa y neurofibromatosis. El diagnóstico diferencial de estas pacientes con el grupo de trastorno idiopático es esencial; algunas de las catalogadas como idiopáticas muestran a veces tendencia al desarrollo de los tumores mencionados. La mayoría de las pacientes con lesión orgánica grave y pubertad precoz suelen manifestar signos y síntomas neurológicos evidentes. La valoración de todos los pacientes con pubertad precoz debe incluir, como mínimo, tomografía computadorizada (*computed tomography,* CT) o imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging,* MRI) del cráneo. El resultado del tratamiento dependerá de la naturaleza de la lesión, aunque la cirugía y la radioterapia de los tumores bien delimitados pueden resultar satisfactorias.

Una causa rara de precocidad isosexual es la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa en las niñas, en las que se aplaza el tratamiento hasta los cuatro a ocho años de edad (cap. 321). Estas pacientes pueden sufrir una pubertad precoz isosexual verdadera tras el inicio de la sustitución con glucocorticoides.

Seudopubertad precoz

La seudopubertad precoz (independiente de gonadotropina) tiene lugar cuando la niña desarrolla la feminización como consecuencia de un aumento de la producción de estrógenos, pero no ovula ni presenta menstruaciones cíclicas. Los quistes o tumores ováricos que secretan estrógenos (tumores de células de la granulosa-teca) son la causa más frecuente de seudopubertad precoz. Los tumores de células de la granulosa-teca asociados a pólipos intestinales y a pigmentación de las membranas mucosas son característicos del síndrome de Peutz-Jeghers. Otros tumores ováricos secretores de estrógenos (o de andrógenos, que se convierten en estrógenos fuera del ovario) son los disgerminomas, teratomas, cistadenomas y carcinomas ováricos (cap. 83). En general, los tumores ováricos se diagnostican mediante exploración rectoabdominal, ecografía, rastreos con CT, MRI, laparoscopia, o combinaciones de éstas. Los teratomas y coriocarcinomas ováricos, al igual que otros carcinomas secretores de hCG, no producen pubertad precoz en las niñas, a no ser que secreten también estrógenos (ni la hCG ni la LH inducen la producción ovárica de estrógenos en ausencia de FSH). Rara vez, los tumores feminizantes de la glándula suprarrenal dan origen a pubertad

precoz isosexual, por producción directa de estrógenos o por secreción de andrógenos débiles que actúan como precursores estrogénicos fuera del ovario. El *síndrome de McCune-Albright* (displasia fibrosa poliostótica), causado por una mutación activante de la proteína G, G_{sa}, que se produce durante la embriogénesis, dando lugar a un patrón en mosaico de expresión en diversos tejidos. Se caracteriza por manchas café con leche, displasia fibroquística de los huesos y precocidad sexual. En los ovarios la mutación G_{sa} simula la acción de la FSH, dando lugar al desarrollo autónomo de folículos y formación de estrógenos. A veces, este trastorno da origen a una pubertad precoz verdadera. El *hipotiroidismo primario* se asocia ocasionalmente con incremento de la secreción de FSH, induciendo la secreción ovárica de estrógenos. Las concentraciones altas de hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) producidas por el hipotiroidismo también pueden estimular el receptor de FSH. El *síndrome de Russell-Silver* o asimetría congénita se asocia a talla corta y feminización precoz. Este trastorno puede estar producido también por los *medicamentos que contienen estrógenos*, incluidas las cremas con estrógenos que se emplean para la dermatitis del pañal, o la ingestión de carne de animales o pollos tratados con estrógenos o cualquier otro estrógeno por vía oral.

Precocidad isosexual incompleta

Este término se utiliza para describir el desarrollo prematuro de una característica puberal aislada y comprende varias entidades. La aparición del botón mamario antes de los siete años (*telarquia prematura*) sin otros signos de secreción estrogénica y sin maduración ósea prematura obedece probablemente a una elevación transitoria de la secreción de estrógenos o a un aumento temporal de la sensibilidad a la pequeña cantidad de estrógenos circulantes producida antes de la pubertad. Habitualmente, este trastorno es de evolución limitada y remite de forma espontánea. En otras ocasiones se observa vello axilar, púbico, o ambos (*adrenarquia y pubarquia prematuras*) sin otras manifestaciones sexuales secundarias. Este fenómeno se asocia a secreción suprarrenal de andrógenos en el nivel normal de la pubertad y se diferencia de los síndromes de virilización por la ausencia de clitoromegalia. No es necesario ningún tratamiento y estas pacientes presentan la pubertad en el período esperado.

Precocidad heterosexual

La virilización de las niñas antes de la pubertad suele ser consecuencia de una hiperplasia suprarrenal congénita o de la secreción androgénica por tumores ováricos o suprarrenales. Las manifestaciones de la virilización se describen en el capítulo 44. La virilización de las niñas con hiperplasia suprarrenal congénita suele manifestarse con una ambigüedad sexual de grado variable (cap. 328).

Estudio de la precocidad sexual

El estudio de la precocidad sexual comprende la realización de una historia clínica y exploración física meticulosas con examen rectoabdominal, ecografía abdominal, determinación de la edad ósea, prueba de estimulación con GnRH y medición de hormonas tiroideas, TSH y gonadotropinas (y niveles de andrógenos o de estrógenos en los casos correspondientes). Si se sospechan trastornos neurológicos y no existen signos de tumor suprarrenal u ovárico, deberán hacerse una MRI, CT, o ambas.

Época de fertilidad

Trastornos del ciclo menstrual

Hemorragia uterina anómala

Durante el período comprendido entre la menarquia y la menopausia, casi todas las mujeres experimentan

uno o varios episodios de sangrado uterino anómalo, que se define como cualquier tipo de hemorragia que difiere por su frecuencia, duración o intensidad del patrón observado en los ciclos menstruales normales. En mujeres normales, el ciclo menstrual promedio es de 28 ± 3 días, la duración media del flujo menstrual es de 4 ± 2 días, y la pérdida promedio de sangre es de 35 a 80 ml. Se han utilizado diversos términos descriptivos (como *menorragia, metrorragia* y *menometrorragia*) para definir los patrones de sangrado uterino anómalo. No obstante, es más lógico clasificar la hemorragia uterina anómala según que el ciclo sea ovulador o anovulador.

Ciclos ovuladores

La hemorragia menstrual normal del ciclo ovulador es espontánea, regular, cíclica y previsible, y a menudo produce molestias (*dismenorrea*). Cualquier variación de este patrón, asociada a ciclos regulares y previsibles, suele deberse a enfermedades orgánicas del aparato genital externo; así, por ejemplo, los episodios de hemorragias regulares, prolongadas y excesivas, que no obedecen a una discrasia sanguínea (hipermenorrea o menorragia) son consecuencia de anomalías uterinas como leiomiomas submucosos, adenomiosis o pólipos endometriales. La menstruación regular, cíclica y previsible que se manifiesta por un sangrado anecdótico o leve se denomina *hipomenorrea* y es consecuencia de obstrucción del aparato genital externo por sinequias intrauterinas o cicatrización del cuello uterino. El sangrado intermenstrual entre episodios de menstruación regular de los ciclos ovuladores se debe, en general, a lesiones cervicales o endometriales. Una excepción a la asociación entre enfermedad orgánica del útero y sangrado uterino anómalo es la aparición de episodios de sangrado regular con un intervalo menor de 21 días (*polimenorrea*). Es probable que estos ciclos representen una variante normal.

Ciclos anovulatorios

El término hemorragia uterina disfuncional se refiere a la hemorragia que es impredecible en cuanto a cantidad, inicio y duración, y que suele ser indolora. Este trastorno no es secundario a anomalías del útero, sino más bien a la anovulación crónica con interrupción de la secuencia progresiva normal de las fases folicular y lútea que tienen lugar bajo el efecto del folículo dominante y del cuerpo lúteo consiguiente. Como se expuso anteriormente, la hemorragia uterina normal de los ciclos ovuladores se debe a la carencia de progesterona e implica una estimulación endometrial previa por los estrógenos. (La administración de progesterona a mujeres castradas o posmenopáusicas no suele ocasionar hemorragia por supresión.)

La hemorragia uterina disfuncional se observa en mujeres con una alteración transitoria del patrón sincrónico hipotálamo-hipófisis-ovario, indispensable para los ciclos ovuladores regulares; este tipo de patrón es más frecuente en ambos extremos de la vida fértil, es decir, inmediatamente después de la menarquia y en el período perimenopáusico, pero también aparece en épocas de estrés o junto con enfermedades intercurrentes.

La hemorragia uterina disfuncional primaria se debe, al menos, a tres mecanismos fisiológicos diferentes:

1. La *hemorragia por carencia de estrógenos* sobreviene al suspender la administración estrogénica a mujeres castradas o posmenopáusicas. Como sucede con otros tipos de sangrado uterino disfuncional, esta forma de hemorragia menstrual suele ser indolora.
2. La *hemorragia por tratamiento estrogénico* ocurre cuando se provoca una estimulación continua del endometrio con estrógenos, no interrumpida por secreción cíclica y supresión posterior de progesterona. Éste es el sangrado uterino disfuncional más frecuente y, en general, obedece a la anovulación asociada a la producción crónica y acíclica de estrógenos, como sucede en las mujeres con enfermedad ovárica poliquística. Estas mujeres refieren antecedentes de menstruaciones irregulares e imprevisibles, oligomenorrea o amenorrea (véase más adelante

en este capítulo). Por otra parte, la hemorragia provocada por los estrógenos también se aprecia en mujeres con hipogonadismo a las que se administran estrógenos de forma prolongada no intermitente y en mujeres con tumores ováricos secretores de estrógenos. Estas hemorragias son, a veces, profusas e imprevisibles por lo que se refiere a su duración, magnitud y momento de aparición. Normalmente, el endometrio se encuentra adelgazado, ya que su reparación entre los episodios de sangrado es incompleta.

3. La *hemorragia provocada por la progesterona* se observa cuando la relación entre progesterona y estrógenos es anormalmente elevada, como ocurre en las mujeres tratadas con dosis bajas y mantenidas de anticonceptivos orales.

El estudio de las pacientes con hemorragia uterina disfuncional consiste en una historia clínica cuidadosa del patrón menstrual y del tratamiento hormonal previo. No todas las hemorragias del aparato urogenital son de origen uterino, por lo que hay que descartar un origen rectal, vesical, vaginal o cervical. En caso de hemorragia uterina, es necesario descartar un trastorno relacionado con la gestación del tipo de aborto o embarazo ectópico.

Tratamiento

Después de efectuar el diagnóstico de hemorragia uterina disfuncional, hay que establecer un plan razonable de tratamiento. En principio, basta a veces con la simple observación en el primer episodio de sangrado disfuncional, siempre que la hemorragia no sea copiosa y no existan signos de discrasia sanguínea. Cuando la hemorragia es moderada, puede administrarse una dosis relativamente alta de estrógenos (anticonceptivos orales) durante tres semanas para conseguir su control. La administración de tres a cuatro comprimidos anticonceptivos orales al día con dosis bajas de estrógenos durante una semana, seguida de la reducción gradual hasta la dosis habitual al cabo de tres semanas, también da resultado. Si la hemorragia uterina es más intensa, serán necesarios el ingreso hospitalario, reposo en cama y la inyección intramuscular de valerato de estradiol (10 mg) y caproato de hidroxiprogesterona (500 mg) o bien de estrógenos conjugados (25 mg) por vía intravenosa o intramuscular para controlar la hemorragia. Después del tratamiento inicial, hay que comenzar la reposición de hierro y se puede evitar la recidiva administrando anticonceptivos orales cíclicos durante dos o tres meses (o más, si no se desea el embarazo). Por otro lado, la menstruación puede inducirse cada dos o tres meses administrando acetato de medroxiprogesterona 10 mg por vía oral, una a dos veces al día, durante 10 días. Si fracasa el tratamiento hormonal en el control del sangrado uterino, se recurrirá a una biopsia endometrial, histeroscopia o a la dilatación y legrado para el diagnóstico y tratamiento más adecuados. De hecho, la toma de muestras uterinas está indicada antes del tratamiento hormonal en las mujeres con alto riesgo de cáncer de endometrio (es decir, mujeres próximas a la menopausia o con obesidad masiva); el cáncer endometrial es raro en las mujeres en edad fértil con ciclos ovuladores.

Amenorrea

Se considera como definición aceptable de amenorrea la ausencia de menarquia a los 15 años, con independencia de la presencia o ausencia de caracteres sexuales secundarios, así como la falta de menstruación durante seis meses consecutivos en una mujer con menstruaciones periódicas previas. Sin embargo, también deben estudiarse aquellas mujeres que no cumplen estos criterios, si 1) ellas o sus familias muestran una gran preocupación, 2) no se observa desarrollo mamario a los 13 años o 3) hay ambigüedad sexual o virilización. Habitualmente, la amenorrea se clasifica como primaria (si la mujer no ha menstruado nunca) o secundaria (si la mujer presentó menstruación durante un intervalo variable); algunas enfermedades pueden producir amenorrea primaria o secundaria. Así, por ejemplo, la mayoría de las mujeres con disgenesia gonadal tienen amenorrea primaria, pero algunas conservan algunos folículos y ovulan

durante cortos períodos, por lo que, aunque raros, pueden tener embarazos. Por otra parte, las pacientes con anovulación crónica (enfermedad ovárica poliquística) suelen mostrar amenorrea secundaria, aunque también puede ser primaria. Así pues, la clasificación de la amenorrea como primaria y secundaria no es útil para el diagnóstico diferencial y resulta preferible clasificarla según el mecanismo fisiológico subyacente: 1) defectos anatómicos, 2) insuficiencia ovárica y 3) anovulación crónica, con o sin presencia de estrógenos.

Defectos anatómicos

Existen diversos defectos anatómicos o estructurales del aparato genital femenino que impiden el sangrado menstrual. Comenzando por el extremo caudal del aparato genital femenino, la fusión labial suele asociarse a trastornos del desarrollo sexual, especialmente al seudohermafroditismo femenino (hiperplasia suprarrenal congénita o exposición a andrógenos maternos durante la vida intrauterina; cap. 328). Los defectos congénitos de la vagina, el himen imperforado y los tabiques vaginales transversos también causan amenorrea. Estas mujeres suelen acumular la sangre menstrual por detrás de la obstrucción y presentan episodios cíclicos y previsibles de dolor abdominal.

Otras anomalías müllerianas más graves son la agenesia mülleriana (síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser), que es la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria después de la disgenesia gonadal. Puede estar producido por mutaciones en los genes que codifican la hormona antimülleriana (*anti-müllerian hormone*, AMH) o su receptor (AMHR). Las mujeres con este síndrome presentan un cariotipo 46,XX, caracteres sexuales secundarios femeninos y una función ovárica normal, incluida la ovulación cíclica, pero muestran ausencia o hipoplasia grave de la vagina. El útero suele estar formado únicamente por cordones rudimentarios de doble asta aunque, cuando contiene endometrio, también aparecen dolor abdominal cíclico y acumulación de sangre como en las demás formas de obstrucción. La tercera parte de estas enfermas padecen anomalías del aparato urogenital, y la décima parte, anomalías óseas, generalmente de la columna vertebral. El principal problema diagnóstico es la diferenciación entre la agenesia mülleriana y la feminización testicular completa, síndrome en el que los varones 46,XY con testículos se diferencian fenotípicamente hacia mujeres con un saco vaginal ciego y ausencia de útero (cap. 328). La insensibilidad a andrógenos se diagnostica demostrando niveles séricos de testosterona similares a los del varón adulto y un cariotipo 46,XY, mientras que un cariotipo 46,XX, una curva de temperatura basal bifásica característica de la ovulación y elevación de la progesterona en la fase lútea establecen el diagnóstico de agenesia mülleriana.

Otras anomalías del útero que producen amenorrea son la obstrucción producida por cicatrices o estenosis del cuello uterino, secundarias generalmente a cirugía, electrocauterio, tratamiento con láser o criocirugía. La destrucción del endometrio (síndrome de Asherman) se observa después de un legrado excesivamente enérgico, habitualmente por una hemorragia puerperal o un aborto terapéutico complicado por infección. Este diagnóstico se confirma mediante histerosalpingografía o por visualización directa de las cicatrices o sinequias endometriales con el histeroscopio.

El tratamiento de los trastornos del aparato reproductor femenino es quirúrgico.

Insuficiencia ovárica

La insuficiencia ovárica primaria se asocia a elevación de las gonadotropinas en el plasma y su etiología es múltiple. La causa más frecuente es la *disgenesia gonadal*, que supone la ausencia de células germinales y sustitución del ovario por una banda fibrosa (cap. 328). Alrededor de la mitad de las pacientes muestran un cariotipo 45,X y defectos somáticos de tipo talla corta, pliegues cervicales, tórax en quilla y anomalías

cardiovasculares que se agrupan bajo el término de *fenotipo Turner.* El resto de las que tienen anomalías del cromosoma X padecen problemas de mosaicos cromosómicos, asociados o no a anomalías estructurales del cromosoma X. Aproximadamente, 90% de las mujeres con disgenesia gonadal asociada a deleción parcial o completa del material genético del cromosoma X no llegan a menstruar nunca y el 10% restante posee suficientes folículos residuales para experimentar la menstruación y, rara vez, la fecundación; la vida menstrual y fértil de estas mujeres es siempre muy breve.

La décima parte de las mujeres con cintillas gonadales bilaterales poseen cariotipos 46,XX o 46,XY normal y se catalogan como *disgenesia gonadal pura.* Estas pacientes tienen una estatura normal o superior a la normal por ausencia del cierre epifisario mediado por los estrógenos, en presencia de una dotación cromosómica normal. La disgenesia gonadal pura no constituye un trastorno homogéneo desde el punto de vista fenotípico ni cromosómico.

Otras causas de insuficiencia ovárica y amenorrea son el déficit del gen *CYP17* que codifica las actividades 17α-hidroxilasa y 17,20-liasa, insuficiencia ovárica prematura, síndrome de resistencia ovárica e insuficiencia ovárica secundaria a quimioterapia o a radioterapia por enfermedades malignas. El *déficit de 17 α -hidroxilasa* es un trastorno autosómico recesivo que se manifiesta por amenorrea primaria, infantilismo sexual e hipertensión, esta última causada por la producción aumentada de desoxicorticosterona (DOC), mientras que las mujeres con *déficit de 17,20-liasa* padecen amenorrea primaria con infantilismo sexual, pero presión arterial normal. El diagnóstico de *insuficiencia ovárica prematura* o *menopausia prematura* se aplica a las mujeres que dejan de menstruar antes de los 40 años. Los ovarios son, en este caso, similares a los de las mujeres posmenopáusicas, es decir, muestran ausencia o escasez de folículos por atresia folicular acelerada. La insuficiencia ovárica prematura producida por anticuerpos contra el ovario es uno de los componentes de la insuficiencia poliglandular asociada a insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo y otros trastornos autoinmunitarios (cap. 330). Una forma rara de insuficiencia ovárica es el *síndrome de resistencia ovárica*, en el que los ovarios contienen numerosos folículos cuyo desarrollo se detuvo antes de la fase antral, probablemente por resistencia ovárica al efecto de la FSH. Una parte de estos individuos tiene mutaciones en la FSH o en su receptor. Para diferenciar este trastorno de la variante 46,XX de la disgenesia gonadal pura es necesario realizar una biopsia ovárica o pruebas genéticas, ya que ambos se asocian a inmadurez sexual. Las mujeres con insuficiencia ovárica que desean un embarazo han sido tratadas con sustitución hormonal y transferencia de embriones de donante en la cavidad uterina o las trompas de Falopio.

Tratamiento

En mujeres que experimentan disminución de los estrógenos, ya sea por disfunción ovárica o por hipogonadismo hipogonadotrópico, debe instituirse tratamiento cíclico con estrógenos para inducir el desarrollo y conservación de los caracteres sexuales secundarios femeninos y prevenir la osteoporosis. Las medicaciones empleadas más a menudo son estrógenos conjugados (0.625 a 1.25 mg/día por vía oral) en conjunto con acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día o 5 a 10 mg durante los últimos días del tratamiento mensual con estrógenos para prevenir el desarrollo de hiperplasia endometrial). De manera alternativa, se pueden administrar anticonceptivos orales a mujeres premenopáusicas (cap. 45). La hemorragia anormal en mujeres que reciben tratamiento de restitución de estrógenos exige valoración histológica del endometrio.

Anovulación crónica

Al menos 80% o más de los problemas endocrinológicos de las mujeres son consecuencia de una anovulación

crónica. Las mujeres con este trastorno no ovulan de forma espontánea, pero sí cuando reciben el tratamiento adecuado. El ovario no secreta estrógenos siguiendo el patrón cíclico convencional; en clínica, conviene diferenciar las mujeres que producen suficiente cantidad de estrógenos para presentar sangrado por supresión tras el tratamiento con progesterona de aquéllas que no producen estrógenos suficientes y que, a menudo, sufren una enfermedad hipotalámico-hipofisaria.

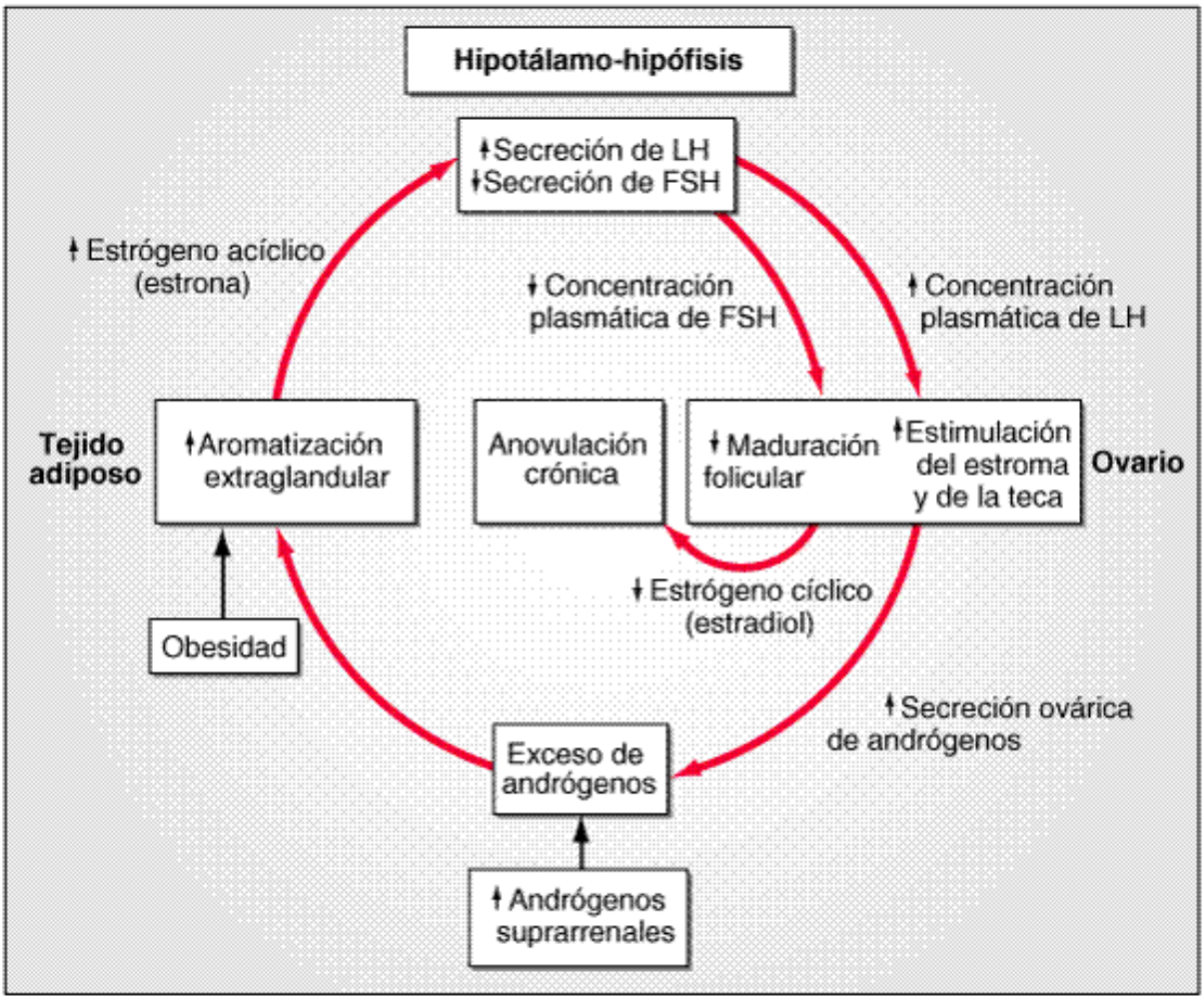
Anovulación crónica con presencia de estrógenos

Este trastorno es causado más a menudo por *síndrome de ovario poliquístico* (PCOS) que se caracteriza por esterilidad, hirsutismo, obesidad, resistencia a la insulina y amenorrea u oligomenorrea. Cuando ocurre hemorragia uterina espontánea en mujeres que experimentan PCOS, será impredecible en cuanto a momento de inicio, duración y cantidad; en ocasiones la hemorragia es grave.

Este trastorno fue descrito inicialmente por Stein y Leventhal como la presencia de ovarios poliquísticos y aumentados de tamaño. Sin embargo, este síndrome y las anomalías endocrinológicas asociadas van acompañados de diversos hallazgos anatomopatológicos ováricos que no siempre consisten en aumento del tamaño y que, en cualquier caso, no son nunca patognomónicos. Lo más frecuente es encontrar un ovario blanco, liso y esclerosado, con una cápsula engrosada, quistes foliculares múltiples en diferentes fases de atresia, hiperplasia de la teca y del estroma y ausencia o escasez de cuerpos blancos. A veces, el ovario presenta hipertecosis con hiperplasia del estroma y con células luteínicas cargadas de lípidos. Por consiguiente, el diagnóstico de PCOS es clínico y se basa en la presencia simultánea de anovulación crónica y exceso de andrógenos de magnitud variable. El defecto fundamental que produce la PCOS es desconocido, y es probable que tenga diferentes causas.

En la mayoría de las mujeres que experimentan enfermedad ovárica poliquística (PCOS) la menarquia ocurre en el momento esperado, pero sobreviene oligomenorrea después de un período variable. Los signos de exceso de andrógenos (hirsutismo) suelen volverse manifiestos poco después de la menarquia. Un escenario sugiere que este trastorno se origina como adrenarquia exagerada en niñas obesas (fig. 326-5). La combinación de concentraciones elevadas de andrógenos suprarrenales y obesidad hace que se incremente la formación de estrógenos extraglandulares. Estos estrógenos ejercen retroalimentación positiva sobre la secreción de LH y negativa sobre la de FSH, con la consecuencia de una tasa plasmática de LH en relación con FSH que es mayor de dos de manera característica. El incremento de las concentraciones de LH puede producir hiperplasia de las células de estroma y teca ováricas y aumento de la producción de andrógenos que a su vez ofrece más sustrato para la aromatización periférica y perpetúa la anovulación crónica. En el estado avanzado del trastorno el ovario es el sitio principal de producción de andrógenos, pero la corteza suprarrenal puede seguir secretando también exceso de éstos. Los folículos ováricos de las mujeres que experimentan PCOS tienen actividad baja de aromatasa, pero se puede inducir la normalización de ésta mediante tratamiento con FSH. Existe relación entre PCOS e hipertecosis, virilización, acantosis nigricans y resistencia a la insulina; en el ovario la insulina puede entrar en interacción por medio de los receptores de factor de crecimiento parecido a la insulina para incrementar la síntesis de andrógenos en los estados de resistencia a la insulina. Las mujeres con PCOS tienen aumento de la incidencia de intolerancia a la glucosa y de diabetes mellitus del tipo 2.

FIGURA 326-5.



Mecanismos propuestos de inicio y perpetuación de la anovulación crónica de la enfermedad ovárica poliquística (PCOS). Este ciclo comienza por el exceso de andrógenos suprarrenales o la obesidad, que determinan una mayor formación extraglandular de estrógenos. El tratamiento de la PCOS consiste en la interrupción del ciclo en diferentes niveles. (Tomado de *SSC Yen et al [eds.], Reproductive Endocrinology. Philadelphia, Saunders, 1999;* y de *U Goebelmann,* en *Reproductive Endocrinology, Infertility, and Contraception, 2d ed, DR Mishell Jr, V Davajan [eds.], Philadelphia, Davis, 1986.*)

Tratamiento

El tratamiento de la PCOS consiste en interrumpir el círculo vicioso autoperpetuado; para ello se recurre a diversos procedimientos, como la disminución de la secreción ovárica de andrógenos (mediante resección en cuña del ovario o administración de anticonceptivos orales), reducción de la producción periférica de estrógenos (adelgazamiento) o aumento de la secreción de FSH (por administración de clomifeno, gonadotropina menopáusica humana [*human menopausal gonadotropin*, hMG], GnRH [gonadorrelina] en bomba de infusión portátil o FSH purificada [urofolitropina]). La elección del tratamiento depende de los datos clínicos y de los deseos de la paciente. El adelgazamiento es conveniente cuando hay obesidad. Sin embargo, si la mujer no muestra hirsutismo ni desea el embarazo, se puede inducir la menstruación por supresión periódica administrando acetato de medroxiprogesterona durante 10 días al mes; este tratamiento impide el desarrollo de hiperplasia endometrial. Si la mujer es hirsuta y no desea el embarazo, se suprimirá el componente ovárico (y posiblemente, el suprarrenal) de producción androgénica mediante la administración de anticonceptivos orales mixtos con estrógenos y gestágenos. Los anticonceptivos orales combinados también están indicados en caso de hemorragia menstrual prolongada o excesiva. Una vez controlado el exceso de andrógenos, puede procederse al tratamiento del hirsutismo mediante afeitado, tratamiento depilatorio o electrólisis (cap. 44). En caso de que la mujer desee quedarse embarazada, será necesario

inducir la ovulación. Los fármacos sensibilizantes a la insulina metformina y tiazolidinodionas mejoran la fertilidad en mujeres con PCOS. El clomifeno fomenta la ovulación en las tres cuartas partes de los casos, o bien se recurre al tratamiento con hMG, urofolitropina o gonadorrelina (cap. 45). El tratamiento con análogos de GnRH previo a la administración de hMG, urofolitropina o gonadorrelina se ha empleado para mejorar la capacidad de ovulación y tasa de embarazo. Las mujeres con PCOS tienen mayor riesgo de presentar hiperestimulación ovárica después del tratamiento con gonadotropinas. También presentan incremento de las tasas de abortos espontáneos. Un tratamiento alternativo consiste en la perforación ovárica con láser o cauterio practicada por laparoscopia en mujeres en las que el tratamiento hormonal no da resultados; sin embargo, esta intervención se asocia a una incidencia elevada de adherencias ováricas.

La anovulación crónica con producción de estrógenos también se observa en ciertas neoplasias del ovario, como los de células de la granulosa-teca, tumores de Brenner, teratomas quísticos, cistadenomas mucosos y tumores de Krukenberg (cap. 83). Estos tumores secretan estrógenos en exceso bien de forma directa o bien a través de la producción de andrógenos que son aromatizados fuera del ovario. En consecuencia, provocan anovulación crónica con las manifestaciones clínicas de la PCOS. En ocasiones, las áreas del ovario no afectadas por el tumor muestran cambios histológicos característicos de la PCOS. Otras causas de anovulación crónica con producción de estrógenos comprenden la producción suprarrenal excesiva de andrógenos (habitualmente, hiperplasia suprarrenal de comienzo en la edad adulta por déficit parcial de 21-hidroxilasa) e hipotiroidismo.

Anovulación crónica en ausencia de estrógenos

Las mujeres con anovulación crónica que tienen producción reducida o nula de estrógenos y no presentan hemorragia de supresión tras el tratamiento progestágeno suelen padecer hipogonadismo hipogonadotrópico, por enfermedad hipofisaria o del sistema nervioso central.

El *hipogonadismo hipogonadotrópico aislado* acompañado de defectos del sentido del olfato (defectos del bulbo olfatorio) se conoce como *síndrome de Kallmann* (cap. 318), que se debe a un solo defecto en el gen *KAL* ligado al cromosoma X. Las mujeres afectadas tienen infantilismo sexual y tienen un defecto en la síntesis de GnRH, la secreción de ésta o ambas cosas. Las lesiones hipotalámicas que trastornan la producción de GnRH y producen hipogonadismo hipogonadotrópico consisten en craneofaringioma, germinoma (pinealoma), glioma, enfermedad de Hand-Schüller-Christian, teratomas, tumores del seno endodérmico, tuberculosis, sarcoidosis y tumores metastásicos que producen supresión o destrucción del hipotálamo. Los traumatismos y radiaciones del sistema nervioso central también pueden producir amenorrea hipotalámica y deficiencias en la secreción de hormona del crecimiento, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), vasopresina y hormona tiroidea. Se han descrito también defectos autosómicos recesivos raros en el receptor de hormona liberadora de gonadotropina.

En general, se cree que el déficit de gonadotropinas causante de la anovulación crónica procede de trastornos funcionales del hipotálamo o de los centros superiores. Los antecedentes de estrés son frecuentes en mujeres jóvenes. Los niveles de gonadotropinas y de estrógenos se encuentran reducidos al límite bajo de la normalidad, en comparación con la fase folicular inicial del ciclo de las mujeres normales. Por otra parte, el ejercicio vigoroso como la carrera a paso corto o el ballet y las dietas que producen una pérdida excesiva de peso se asocian al desarrollo de anovulación crónica, sobre todo en mujeres con antecedentes de irregularidad menstrual previa. La amenorrea de estas mujeres no se debe únicamente a la pérdida de peso, sino a la combinación de la disminución de grasa corporal y al estrés crónico. Una forma extrema de pérdida

de peso con anovulación crónica es la que ocurre en la anorexia nerviosa (cap. 65). La amenorrea de la anorexia nerviosa puede preceder, seguir o aparecer de forma simultánea a la pérdida de peso corporal.

Por otro lado, las enfermedades crónicas y debilitantes, como la nefropatía terminal, enfermedades malignas, enfermedad intestinal inflamatoria y síndrome de malabsorción probablemente conducen a un cuadro de hipogonadismo hipogonadotrópico a través de un mecanismo hipotalámico.

El tratamiento de la anovulación crónica producida por trastornos hipotalámicos comprende la eliminación de la situación de estrés, reducción del ejercicio y corrección de la pérdida de peso, cuando esté indicado. Estas mujeres son más vulnerables al desarrollo de osteoporosis, por lo que se recomienda el tratamiento de sustitución estrogénico para inducir y mantener los caracteres sexuales secundarios y prevenir la pérdida ósea en pacientes que no desean el embarazo, mientras que en caso contrario se recurre al tratamiento con gonadotropinas o gonadorrelina. Siempre que sea posible, este tratamiento debe ir dirigido a la enfermedad primaria del hipotálamo.

Los trastornos de la hipófisis provocan anovulación crónica con déficit de estrógenos por medio de, al menos, dos mecanismos: interferencia directa en la secreción de gonadotropinas por las lesiones que obstruyen o bloquean las células gonadotrópicas (adenoma cromófobo, síndrome de Sheehan) e inhibición de la secreción de gonadotropinas asociada a un exceso de prolactina (prolactinoma). Los *tumores hipofisarios* pueden secretar una o varias hormonas, aunque también ninguna (cap. 318). Los niveles de prolactina se elevan en 50 a 70% de los pacientes con tumores hipofisarios, ya sea por secreción de la hormona por el tumor (prolactinomas) o por la interferencia de la masa tumoral en los estímulos inhibidores habituales del hipotálamo sobre la secreción de prolactina.

El exceso de prolactina asociado a niveles reducidos de LH y FSH constituye un subgrupo específico de hipogonadismo hipogonadotrópico. La décima parte o más de las mujeres con amenorrea muestran aumento de los niveles de prolactina en el suero y más de la mitad de las mujeres con galactorrea y amenorrea presentan elevación de los niveles de prolactina. En este caso, la amenorrea suele asociarse a disminución o ausencia de la producción de estrógenos, aunque los tumores secretores de prolactina se asocian ocasionalmente a menstruaciones con ciclos ovuladores normales o a anovulación crónica con producción de estrógenos. Los tumores hipofisarios secretores de prolactina pueden crecer en la última mitad del embarazo, dando lugar a cefalea, compresión del quiasma óptico, hemianopsia bitemporal y ceguera. Por tanto antes de inducir la ovulación tratando de conseguir el embarazo, es esencial descartar la presencia de tumores hipofisarios. → ***La valoración, diagnóstico diferencial y tratamiento de la hiperprolactinemia se describen en el capítulo 318.***

Los tumores grandes de la hipófisis, como el adenoma cromófobo, aunque no se asocien a hiperprolactinemia, suelen asociarse a déficit de otras hormonas, además de las gonadotropinas (cap. 318).

Los *craneofaringiomas*, que probablemente se originan en los vestigios de la bolsa de Rathke, ocurren más a menudo en el segundo decenio de la vida, pudiendo extenderse hacia la región supraselar. Una gran parte de estos tumores se calcifican, por lo que pueden ser diagnosticados mediante una radiografía convencional o una CT de cráneo. Las pacientes suelen manifestar infantilismo sexual, retraso de la pubertad y amenorrea por déficit de gonadotropinas. El craneofaringioma también provoca anomalías de la secreción de TSH, ACTH, hormona del crecimiento y vasopresina.

El *panhipopituitarismo* puede ser causado por mutaciones en los factores de transcripción (Pit-1; Prop-1) que

participan en el desarrollo de la glándula hipófisis, son resultado de tratamiento quirúrgico o radioterapia de los adenomas hipofisarios, o se desarrollan después de hemorragia posparto (síndrome de Sheehan) (cap. 318). En el cuadro 326-2 se señalan la incidencia y modo de producción de las mutaciones génicas únicas que acompañan a la disfunción reproductiva en las mujeres.

Cuadro 326-2. Incidencia y modo de transmisión de las mutaciones génicas únicas relacionadas con la disfunción reproductiva en mujeres

Fenotipo	Gen	Incidencia	Modo de transmisión
Síndrome de Kallmann	*KAL*	1 en 50 000	Ligado al cromosoma X
Resistencia a la hormona liberadora de gonadotropina	*GNRHR*	Rara	Autosómica recesiva
Deficiencia aislada de hormona estimulante del folículo	*FSHB*	Rara	Autosómica recesiva
Insuficiencia ovárica hipogonadal hipergonadotrópica	*FSHR*	1 en 8 300 (Finlandia)	Autosómica recesiva
Resistencia a la hormona luteinizante	*LHR*	Rara	Autosómica recesiva
Hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita	*STAR*	Rara	Autosómica recesiva
Galactosemia	*GALT*	1 en 187 000	Autosómica recesiva
Síndrome de McCune-Albright	*GNASI*	Raro	Mutación poszigótica dominante
Deficiencia de aromatasa	*CYP19*	Rara	Autosómica recesiva
Deficiencia de deshidrogenasa de 3β-hidroxiesteroides de tipo II	*HSD3B2*	Rara	Autosómica recesiva
Deficiencia de 17α-hidroxilasa	*CYP17*	Rara	Autosómica recesiva

Fuente: Con autorización de Adashi y Hennebold, 1999.

Estudio de la amenorrea

La figura 326-6 muestra un esquema general para el estudio de las mujeres con amenorrea. Durante la exploración física inicial, hay que prestar especial atención a tres aspectos: 1) grado de maduración de las mamas, vello púbico y axilar y genitales externos, 2) estado estrogénico actual y 3) presencia o ausencia de útero. En principio, ante toda mujer con amenorrea hay que sospechar un embarazo mientras que no se demuestre lo contrario. Más aún, aunque la historia clínica y la exploración física no lo sugieran, conviene efectuar una prueba de detección para descartar esta posibilidad. Una vez descartada, suele ser posible establecer la causa de la amenorrea gracias a la historia clínica y exploración física. Así, por ejemplo, el síndrome de Asherman se sospecha ante una historia de legrado en una mujer que previamente menstruaba con normalidad; por otro lado, el diagnóstico diferencial básico de las mujeres con amenorrea primaria e infantilismo sexual comprende la disgenesia gonadal y el hipopituitarismo. El diagnóstico de disgenesia gonadal (síndrome de Turner) o de defectos anatómicos del aparato reproductor femenino (agenesia mülleriana, feminización testicular y estenosis cervical) suele reconocerse por hallazgos de la exploración física. Siempre que se sospeche una causa específica, convendrá efectuar las pruebas más directas para confirmar el diagnóstico (como la obtención del cariotipo cromosómico o medición de las gonadotropinas plasmáticas). Finalmente, también es útil medir las concentraciones séricas de prolactina y FSH durante el estudio inicial.

FIGURA 326-6.

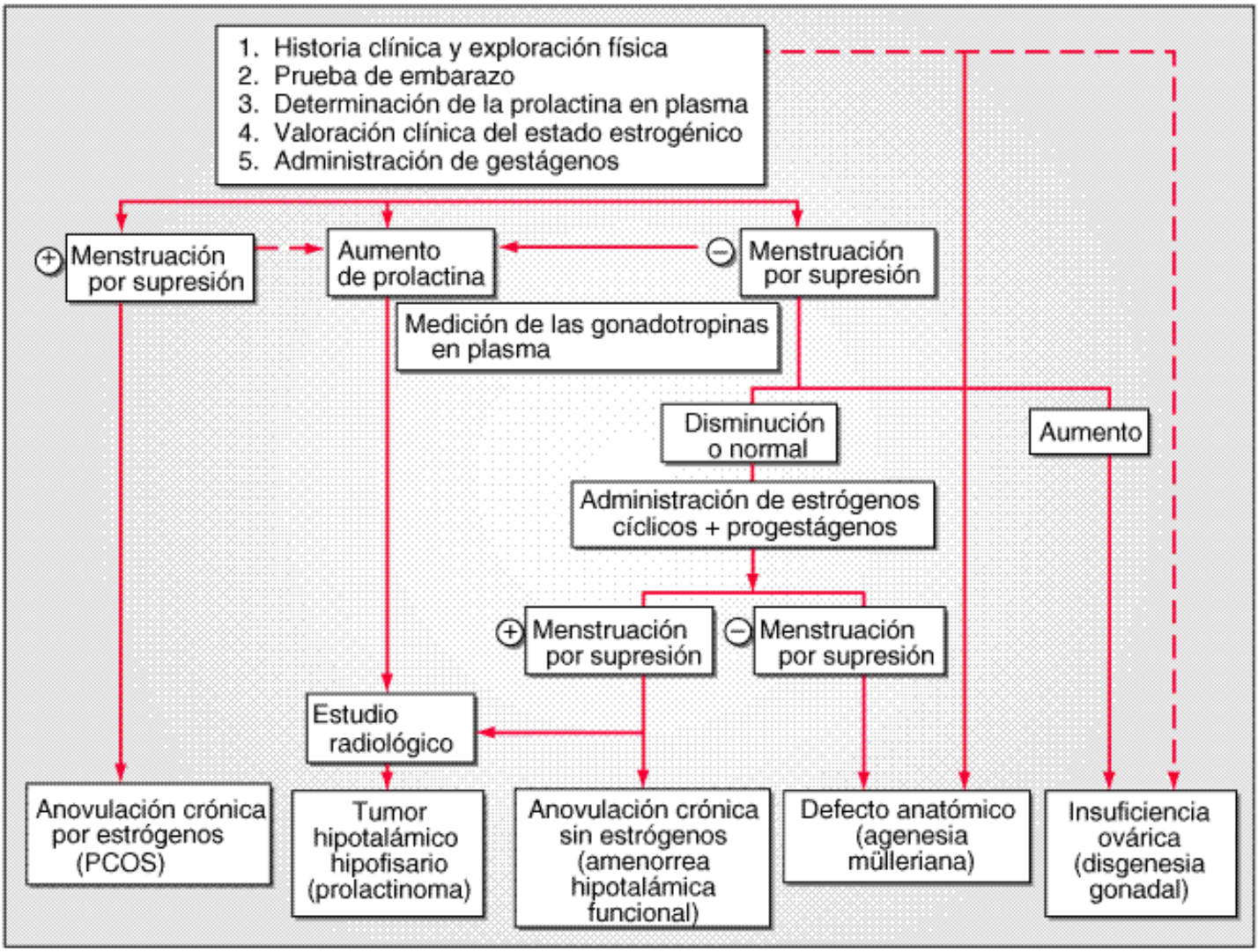


Diagrama de flujo para el estudio de las mujeres con amenorrea. Entre paréntesis se muestra el diagnóstico más frecuente de cada grupo. La línea de guiones indica que en algunos casos se puede alcanzar un diagnóstico correcto tan sólo basándose en la historia clínica y exploración física. PCOS, síndrome de ovario poliquístico.

El estado estrogénico se establece valorando si la mucosa vaginal se encuentra húmeda y rugosa y si el moco cervical es filante y muestra arborización al secarse. Cuando estos criterios son dudosos, está indicada una prueba de administración de progestágenos, habitualmente 10 mg de acetato de medroxiprogesterona por vía oral una o dos veces al día durante cinco días o una inyección intramuscular de 100 mg de progesterona en solución oleosa (hay que recordar que nunca debe administrarse ningún progestágeno hasta descartar la posibilidad de embarazo). Si los niveles estrogénicos son adecuados (y el aparato reproductor femenino se encuentra intacto), la menstruación debe ocurrir una semana después de suspender el tratamiento con progestágenos. Si se produce hemorragia por supresión, el diagnóstico será de anovulación crónica con producción de estrógenos, generalmente secundaria a una enfermedad ovárica poliquística.

Si no se observa hemorragia por supresión o únicamente aparece un manchado vaginal mínimo, el resto del estudio dependerá de los resultados del análisis inicial de prolactina. Si la prolactina plasmática está elevada o existe galactorrea, deberá efectuarse una radiografía de la hipófisis. Si la prolactina plasmática es normal en una mujer con anovulación, ausencia de estrógenos y niveles elevados de FSH, el diagnóstico será de insuficiencia ovárica. Si las gonadotropinas están normales o reducidas, el diagnóstico deberá ser de trastorno hipotalámico-hipofisario o de defecto anatómico del aparato reproductor femenino. Como se mencionó con

anterioridad, el diagnóstico de los trastornos del aparato reproductor femenino suele sospecharse o establecerse por la historia clínica y exploración física. Cuando esta última es dudosa, lo mejor es administrar estrógenos y progestágenos de forma cíclica (1.25 mg de estrógenos conjugados por vía oral al día durante tres semanas, añadiendo 10 mg de acetato de medroxiprogesterona en los últimos siete a 10 días del tratamiento estrogénico) y efectuar después una observación durante 10 días. Si no aparece hemorragia, quedará confirmado el diagnóstico de síndrome de Asherman o de cualquier otro defecto del aparato reproductor femenino, comprobable mediante histerosalpingografía o histeroscopia. Si aparece hemorragia por supresión tras el tratamiento de combinación con estrógenos y progestágenos, deberá sospecharse el diagnóstico de anovulación crónica con ausencia de producción de estrógenos (amenorrea hipotalámica funcional). En este último caso está indicado el estudio radiológico del área hipotalámico-hipofisaria, cualquiera que sea el nivel de prolactina, ante el temor de que un tumor hipotalámico-hipofisario pase inadvertido y porque el diagnóstico de amenorrea hipotalámica funcional debe ser de exclusión.

Esterilidad

La esterilidad, que es la incapacidad de una mujer para embarazarse después de efectuar el coito durante un año sin protección, afecta a una proporción de 10 a 15% de las parejas y es un motivo frecuente para buscar asistencia ginecológica. Los factores del varón constituyen por lo menos 25% de los casos de esterilidad (cap. 325). En las mujeres la falta de ovulación constituye 40% de los casos; la mitad de ellos se deben a factores pélvicos, como enfermedad tubaria o endometriosis. En 10 a 20% de las mujeres estériles no se identifica aspecto etiológico alguno. → ***La valoración y tratamiento de la esterilidad se describen en el capítulo 45.***

Embarazo

(véase también cap. 6) La posibilidad de embarazo debe considerarse en toda mujer en edad fértil, estudiada por un problema médico o quirúrgico. Algunas intervenciones, como la exposición a rayos X, ciertos fármacos y los anestésicos son nocivos para el feto en desarrollo y determinados problemas médicos empeoran durante el embarazo, como ocurre con la hipertensión, enfermedades cardíacas, pulmonares, renales y hepáticas, y los trastornos metabólicos y endocrinológicos. De hecho, en toda mujer que presente sangrado vaginal anómalo o amenorrea durante la época fértil deberá sospecharse una complicación del embarazo, como aborto incompleto, embarazo ectópico o enfermedad trofoblástica (mola hidatidiforme o coriocarcinoma). En general, las mujeres que presentan este tipo de complicaciones suelen referir antecedentes de dolor abdominal y sangrado vaginal y a veces muestran signos de hemorragia abdominal.

El *coriocarcinoma* es un problema especial, por sus múltiples manifestaciones. La mitad de estos tumores malignos aparece después de embarazos complicados con una mola hidatidiforme y el resto tras abortos espontáneos, embarazos ectópicos o partos normales. Estas pacientes presentan hemorragia abdominal secundaria a la rotura del útero, hígado u ovario, con manifestaciones pulmonares (tos, hemoptisis, dolor pleurítico, disnea e insuficiencia respiratoria) o síntomas gastrointestinales, generalmente hemorragias crónicas o melena. Además, estas enfermas pueden sufrir metástasis cerebrales o afección renal. El diagnóstico se establece demostrando un nivel elevado de la subunidad beta de la hCG en el plasma. El tratamiento y curación son posibles gracias a los quimioterápicos (dactinomicina, metotrexato, o ambos). → ***Para las manifestaciones del coriocarcinoma en el varón, véase el capítulo 82.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.







McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras enfermedades del aparato genital femenino

Vulva

La mayor parte de las enfermedades de la vulva son de carácter venéreo y, en general, se trata de sífilis (chancro indoloro), condiloma acuminado (verruga venérea) y vulvitis herpética (úlceras dolorosas; cap. 115). Todas las demás lesiones de la vulva, sobre todo en mujeres de edad avanzada, deben ser sometidas a biopsia. La biopsia precoz del cáncer de vulva es obligatoria, ya que cuando este tumor produce síntomas (prurito y hemorragia), suele hallarse ya en una fase avanzada.

Vagina

Las infecciones de la vagina suelen manifestarse por exudado vaginal y prurito. Los microorganismos más comunes son *Trichomonas, Candida albicans* y *Gardnerella vaginalis* (cap. 115). El diagnóstico se establece tras el estudio microscópico de las secreciones, instaurando el tratamiento adecuado mediante antibióticos vaginales u orales.

Las anomalías de la vagina y del cuello uterino en la descendencia femenina de las mujeres que reciben dietilestilbestrol durante el embarazo comprenden adenosis de la vagina y anomalías anatómicas de la vagina, cuello uterino y útero; el riesgo de desarrollo de una variante poco frecuente de cáncer vaginal (adenocarcinoma de células claras) es mayor (dos por 10 000 mujeres tratadas). El estudio periódico de las mujeres de alto riesgo debe iniciarse a los 12 a 14 años, repitiendo la exploración después de cualquier episodio de hemorragia patológica.

Cuello uterino

Las lesiones preinvasoras del cuello uterino (también conocidas como *neoplasia cervical intraepitelial*), así como el carcinoma invasor de cuello uterino, se detectan adecuadamente con un frotis de Papanicolaou.

Valoración de la citología de Papanicolaou

La incidencia de cáncer cervical infiltrante ha disminuido gracias a la detección sistemática mediante la citología de Papanicolaou. En Estados Unidos, se obtienen cada año alrededor de dos a tres millones de citologías anormales. La mayoría corresponde a lesiones de escasa malignidad pero que requieren un seguimiento adecuado. El seguimiento de una citología cervical anormal debe basarse en el conocimiento del sistema de Bethesda para la valoración de estos frotis (véase más adelante

en este capítulo) y de las limitaciones de los sistemas citológicos de cribado. Posteriormente puede ser necesario repetir la citología, realizar una colposcopia, o ambas cosas.

Recomendaciones actuales sobre el cribado

Los factores de riesgo de neoplasia cervical abarcan antecedentes de compañeros sexuales múltiples, comienzo de las relaciones sexuales a una edad temprana, antecedente de infección por el virus del papiloma humano (*human papilloma virus*, HPV), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otro estado de inmunodepresión y antecedentes de cáncer del aparato genital inferior. La recomendación sobre el cribado del cáncer cervical consiste en un estudio anual a partir de los 18 años de edad o cuando la mujer se haga sexualmente activa, si ello sucede antes de esa edad. Cuando se hayan obtenido tres citologías anuales consecutivas satisfactorias y negativas, el estudio se hará con menos frecuencia y lo mismo sucede en mujeres de bajo riesgo. No existe un límite de edad superior para la detección sistemática, ya que la prevalencia del cáncer invasor muestra un aumento lineal con la edad y la mayoría se diagnostica después de los 50 años. Incluso después de la histerectomía, debe hacerse un estudio anual si existen antecedentes de citologías anormales o de otra neoplasia del aparato genital inferior.

El sistema de Bethesda para el estudio citológico

La valoración de las citologías de Papanicolaou comprende una evaluación de la idoneidad de la muestra (satisfactoria para estudio, satisfactoria pero limitada o insatisfactoria para estudio por la razón que se menciona), el diagnóstico general (normal o anormal) y un diagnóstico descriptivo si la citología es anormal. El diagnóstico descriptivo abarca desde los cambios celulares benignos, a los cambios celulares reactivos y a las anomalías de las células epiteliales, como: 1) células escamosas atípicas de significado incierto (*atypical squamous cells of undetermined significance*, ASCUS), 2) lesión intraepitelial escamosa (*low-grade squamous intraepithelial lesion,* LSIL) de escasa malignidad, caracterizada además para incluir la infección por el virus del papiloma humano (HPV), neoplasia intraepitelial cervical (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN 1) y lesión intraepitelial escamosa de alta malignidad (*high-grade squamous intraepithelial lesion*, HSIL) (que se subdivide en CIN 2 y CIN 3) y 3) carcinoma escamoso.

Normas para el tratamiento de la mujer con citología anormal

En las mujeres con citologías con lesiones escamosas atípicas de significado incierto en las que no se hacen más precisiones o en las que se sugiere un proceso reactivo, debe repetirse la citología cada cuatro a seis meses durante dos años hasta obtener tres citologías consecutivas negativas. En los casos no especificados pero con inflamación intensa, debe tratarse la causa específica y repetir la citología dos o tres meses después; como la inflamación intensa puede enmascarar a un carcinoma infiltrante, es imprescindible proceder a un estudio clínico. En las mujeres posmenopáusicas que no reciben sustitución hormonal, debe administrarse un ciclo de estrógenos tópicos antes de repetir la citología. En las extensiones con LSIL, se procederá a repetir la citología cada cuatro a seis meses durante dos años hasta lograr tres citologías negativas consecutivas; no

se ha demostrado que el tratamiento del HPV resulte beneficioso y la tasa de regresión de las lesiones de tipo LSIL es elevada, por lo que en las pacientes de bajo riesgo la evolución suele ser favorable. Si la LSIL persiste, se hará una colposcopia con biopsia dirigida y, si en la biopsia se obtiene un diagnóstico específico, se efectuará un legrado endocervical. En las lesiones de alta propensión a cáncer de tipo HSIL, se practican biopsias cervicales en cono o intervenciones de extirpación con asa electroquirúrgica. Si en la biopsia se diagnostica un cáncer cervical, se procederá a la estadificación clínica y se tratará a la paciente con radioterapia o cirugía.

Útero

Solamente 40% de los adenocarcinomas de endometrio se detectan por citología. El muestreo endometrial anual debe efectuarse en las mujeres con alto riesgo de carcinoma de endometrio (obesidad, antecedentes de ciclos anovulatorios crónicos, diabetes, hipertensión, tratamiento estrogénico). La medida del grosor endometrial mediante ecografía puede indicar qué pacientes tienen riesgo de presentar afección endometrial. El grosor del endometrio <5 mm rara vez se asocia con hiperplasia o cáncer. El tratamiento estrogénico oral en dosis bajas rara vez provoca hemorragia intercurrente o por supresión en mujeres menopáusicas. Por tanto, la aparición de una hemorragia después de la menopausia obliga a efectuar el diagnóstico histológico, descartando cáncer endometrial mediante la extracción de una muestra de endometrio o por legrado, aunque la paciente reciba tratamiento estrogénico.

Una de las enfermedades más frecuentes del útero y uno de los tumores más comunes de la mujer (25% de todas las mujeres) es el leiomioma o mioma uterino. Las tres cuartas partes de las mujeres con leiomiomas son asintomáticas y el diagnóstico se establece durante una exploración pélvica por otros motivos. Si el tumor produce una pérdida menstrual excesiva, crece de forma rápida, alcanza un tamaño desmesurado o provoca dolor pélvico intenso (véase antes en este capítulo), el tratamiento de elección es la histerectomía si la mujer no desea tener más hijos. Es posible la embolia de los vasos sanguíneos del tumor. En mujeres jóvenes está indicada la miomectomía cuando son manifiestas la esterilidad o la pérdida fetal repetitiva, o cuando se desea seguir teniendo hijos.

Trompas de falopio y ovarios

Enfermedad inflamatoria pélvica

Se trata de una alteración frecuente de las trompas de Falopio y suele producir síntomas después del período menstrual; estos síntomas consisten en fiebre, escalofríos, dolor abdominal y secreciones vaginales. La exploración física muestra dolor al palpar la pelvis. Los microorganismos que producen esta infección con más frecuencia son *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*, si bien el absceso tuboovárico y la esterilidad probablemente se producen por sobreinfecciones mixtas por patógenos aerobios y anaerobios, que obligan a efectuar un tratamiento antibiótico de amplio espectro (cap. 115).

Endometriosis

Es una enfermedad benigna que se caracteriza por la presencia y proliferación de tejido endometrial (estroma y glándulas) fuera de la cavidad uterina. Sus manifestaciones clínicas son variables. La endometriosis ocurre, en general, entre los 30 y 40 años y se descubre de manera casual durante la cirugía en 20% de todas las operaciones ginecológicas. Se asocia a disminución significativa de la tasa de fertilidad. Esta enfermedad suele afectar al fondo de saco posterior o a los ovarios, que aumentan de tamaño (endometriomas), aunque también puede sobrevenir en órganos situados a distancia de la pelvis (pulmón, cicatriz umbilical). El síntoma más importante es el dolor pélvico característico de la dismenorrea (véase más adelante en este capítulo). Sin embargo, la frecuencia e intensidad de los síntomas pélvicos no guardan correlación con la extensión de la enfermedad. Otros síntomas son la dispareunia, dolor con la defecación y esterilidad. Los hallazgos típicos de la exploración física consisten en la presencia de múltiples nódulos dolorosos, que se palpan a lo largo del ligamento uterosacro durante el tacto rectovaginal, la fijación posterior del útero o el aumento del tamaño de los ovarios, con quistes en su interior. El diagnóstico sólo puede confirmarse por visualización directa, generalmente mediante laparoscopia. El tratamiento depende del grado de afección y del deseo de la paciente y consiste en la observación en los casos leves sin anomalías de la fertilidad ni dolor, el tratamiento de supresión hormonal, la cirugía conservadora mediante laparotomía o laparoscopia si se desea conservar la fertilidad o la extirpación del útero, trompas u ovarios en los casos graves. La endometriosis es rara después de la menopausia.

Todo tumor de los anexos que persista más de seis semanas o que mida más de 6 cm debe ser estudiado. Aunque los quistes y neoplasias ováricos representan el grupo más numeroso de tumores pelvianos de los anexos (véase anteriormente en este capítulo), hay que considerar también la posibilidad de tumores de las trompas de Falopio, útero, aparato digestivo o aparato urinario. Para identificar la naturaleza de la masa anexial, conviene efectuar una ecografía o un estudio radiológico antes de la exploración quirúrgica. → ***Véase en el capítulo 83 una exposición de los tumores ováricos.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Valoración del dolor pélvico

La valoración del dolor pélvico requiere historia clínica y valoración pélvica cuidadosas. Proceder así suele conducir al diagnóstico correcto y a la institución del tratamiento apropiado. El dolor pélvico puede originarse en la propia pelvis o ser referido desde otra región del cuerpo. Se sugiere un origen pélvico cuando hay ciertos antecedentes (p. ej., dismenorrea y dispareunia) y de la exploración física, pero debe tenerse un índice elevado de sospecha de trastornos extrapélvicos que se manifiestan en la región pélvica, como apendicitis, diverticulitis, colecistitis, obstrucción intestinal e infecciones de vías urinarias. Si el dolor es intenso y no está claro el diagnóstico, la investigación del caso debe seguir el procedimiento descrito para el abdomen agudo (cap. 13).

Dolor pélvico "fisiológico"

Dolor relacionado con la ovulación ("mittelschmerz")

Muchas mujeres experimentan malestar abdominal bajo con la ovulación, de manera característica un dolor sordo a la mitad del ciclo en un cuadrante inferior del abdomen que dura entre minutos y horas. En casos raros es intenso e incapacitante. Puede ser resultado de irritación peritoneal producida por el líquido folicular vertido en la cavidad peritoneal en el momento de la ovulación. Se sospecha este diagnóstico por el inicio del dolor a la mitad del ciclo y la duración breve del dolor.

Dolor premenstrual o menstrual

En las mujeres que ovulan normalmente, los síntomas somáticos durante los pocos días previos a la menstruación pueden ser insignificantes o incapacitantes. Estos síntomas consisten en edema, ingurgitación mamaria y distensión o molestias abdominales. Hay un complejo sintomático consistente en irritabilidad, depresión y letargo cíclicos que se conoce como *síndrome premenstrual,* que al parecer se debe a cambios de las concentraciones de esteroides gonadales. Aunque no hay un consenso sobre el tratamiento, los estudios clínicos controlados de distribución al azar sugieren mejoría en algunas mujeres cuando se administran todos los días inhibidores de la recaptación de serotonina.

Los cólicos uterinos graves o incapacitantes durante la menstruación ovulatoria y en ausencia de trastornos demostrables de la pelvis se denominan de manera global *dismenorrea primaria.* La dismenorrea primaria se debe a isquemia uterina inducida por prostaglandinas y se trata con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agentes anticonceptivos orales o ambas cosas.

Dolor pélvico por causas orgánicas

La dismenorrea intensa que acompaña a las enfermedades de la pelvis se denomina *dismenorrea secundaria.* Las causas orgánicas de dolor pélvico se pueden clasificar como: 1) uterinas, 2) de los anexos, 3) vulvares o vaginales y 4) relacionadas con el embarazo.

Dolor uterino

El dolor de origen uterino es a menudo crónico y continuo, y aumenta de intensidad durante la menstruación y el coito. Entre sus causas están leiomiomas del útero (en particular leiomiomas submucosos y degenerativos), adenomiosis y estenosis cervical. Las infecciones del útero relacionadas con la manipulación intrauterina después de dilatación y legrado o tras la inserción de dispositivos intrauterinos pueden originar también dolor pélvico. El que se debe a cáncer endometrial o cervicouterino suele ser una manifestación tardía.

Dolor anexial

La causa más frecuente de dolor en los anexos (trompas de Falopio y ovarios) es la infección (cap. 115). La salpingooforitis aguda se manifiesta como dolor abdominal bajo, fiebre y escalofríos, y se inicia pocos días después de terminar el período menstrual. La enfermedad inflamatoria pélvica (*pelvic inflammatory disease*, PID) crónica es resultado de una sola crisis o de crisis múltiples de infección, y se puede presentar como esterilidad acompañada de dolor pélvico crónico cuya intensidad se incrementa con la menstruación y el coito. Durante la exploración física puede haber dolor al mover el cuello uterino, dolor en los anexos y engrosamiento o lesiones que ocupan espacio en éstos. La enfermedad inflamatoria pélvica puede volverse una urgencia quirúrgica si sobreviene peritonitis por rotura de un absceso tuboovárico. Los quistes o las neoplasias pueden producir dolor pélvico que se vuelve más intenso al torcerse o romperse la tumoración, y debe pensarse en embarazo ectópico durante el diagnóstico diferencial. Si hay dudas sobre la existencia de una lesión anexial que ocupa espacio o la paciente es tan obesa que impide la exploración pélvica concienzuda, podría ser de utilidad el ultrasonido abdominal o vaginal. La endometriosis que afecta trompas de Falopio, ovarios o peritoneo puede producir dolor abdominal bajo crónico y esterilidad; la magnitud de la afección hística no se correlaciona en todos los casos con la gravedad de los síntomas. El dolor por endometriosis aumenta de manera característica al sobrevenir la menstruación y, si están afectados los ligamentos posteriores del útero, con el coito.

Dolor vulvar o vaginal

El dolor en estas regiones se debe, más a menudo, a vaginitis infecciosa, y se acompaña de manera característica de secreción y prurito vaginales. La vulvitis herpética, otras enfermedades dermatológicos de la vulva, condilomas acuminados y quistes o abscesos de las glándulas de Bartholin también pueden producir dolor vulvar.

Trastornos relacionados con el embarazo

El embarazo debe considerarse en el diagnóstico diferencial del dolor pélvico durante los años de la

vida reproductiva. La amenaza de aborto y el aborto incompleto suelen manifestarse con cólico uterino, hemorragia vaginal o expulsión de tejidos después de un período de amenorrea. El embarazo ectópico puede ser de presentación insidiosa o dar por resultado hemorragia intraperitoneal repentina con muerte materna. Puede estar indicada la culdocentesis si se sospecha embarazo ectópico roto. Las mediciones seriadas de la hCG pueden ayudar a establecer el diagnóstico de embarazo tubario, y tienen utilidad para aclarar si es viable el embarazo intrauterino.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Adashi EY, Hennebold JD: Single-gene mutations resulting in reproductive dysfunction in women. N Engl J Med 340:709, 1999 [PMID: 10053181]

Bradley LD et al: Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol Clin North Am 27:245, 2000 [PMID: 10857118]

Carr BR, Blackwell RE (eds): *Textbook of Reproductive Medicine*. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998

Cunningham FG et al (eds): *Williams' Obstetrics*, 21st ed. New York, McGraw-Hill, 2001

DeGroot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1998

Hewitt GD: Acute and chronic pelvic pain in female adolescents. Med Clin North Am 84:1009, 2000 [PMID: 10928199]

Hutchins FL et al: Embolotherapy for myoma-induced menorrhagia. Obstet Gynecol Clin North Am 27:397, 2000 [PMID: 10857129]

McGee EA, Hsueh AWJ: Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocr Rev 21:200, 2000 [PMID: 10782364]

Nelson VL et al: The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 86:5925, 2001 [PMID: 11739466]

Nestler JE et al: Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovarian syndrome. N Engl J Med 338:1876, 1998 [PMID: 9637806]

Palmert MR et al: Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 87:1017, 2002 [PMID: 11889155]

Shang Y et al: Cofactor dynamics and sufficiency in estrogen receptor–regulated transcription. Cell 103: 843, 2000

Speroff L et al: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999

Thompson JD, Rock JA: *Te Lindes Operative Gynecology*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Raven 1997

Wilson JD et al (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Philadelphia, Saunders, 1998

Yen SSC et al (eds): *Reproductive Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1999

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Transición de la menopausia y hormonoterapia posmenopáusica: introducción

La *menopausia* es el cese permanente de la menstruación ocasionado por pérdida de la función folicular de los ovarios. Se diagnostica en forma retrospectiva después de 12 meses de amenorrea. La edad promedio a la que aparece la menopausia es de 51 años en las mujeres estadounidenses. El término *perimenopausia* se refiere al período que transcurre desde la época inmediatamente anterior a la menopausia, cuando declina la fertilidad y aumenta la irregularidad de los ciclos menstruales, hasta el primer año después del cese de las menstruaciones. El inicio de la perimenopausia antecede en dos a ocho años a las últimas menstruaciones y tiene una duración media de cuatro años. El tabaquismo adelanta en dos años la transición por la menopausia.

Si bien los períodos de la perimenopausia y la posmenopausia comparten muchos síntomas, son diferentes la fisiología y el tratamiento clínico y la atención clínica de los dos períodos. Los anticonceptivos orales en dosis bajas se han convertido en el fundamento terapéutico en la perimenopausia, en tanto que la hormonoterapia (HT) posmenopáusica es un método común para aliviar los síntomas después que desaparece la menstruación.

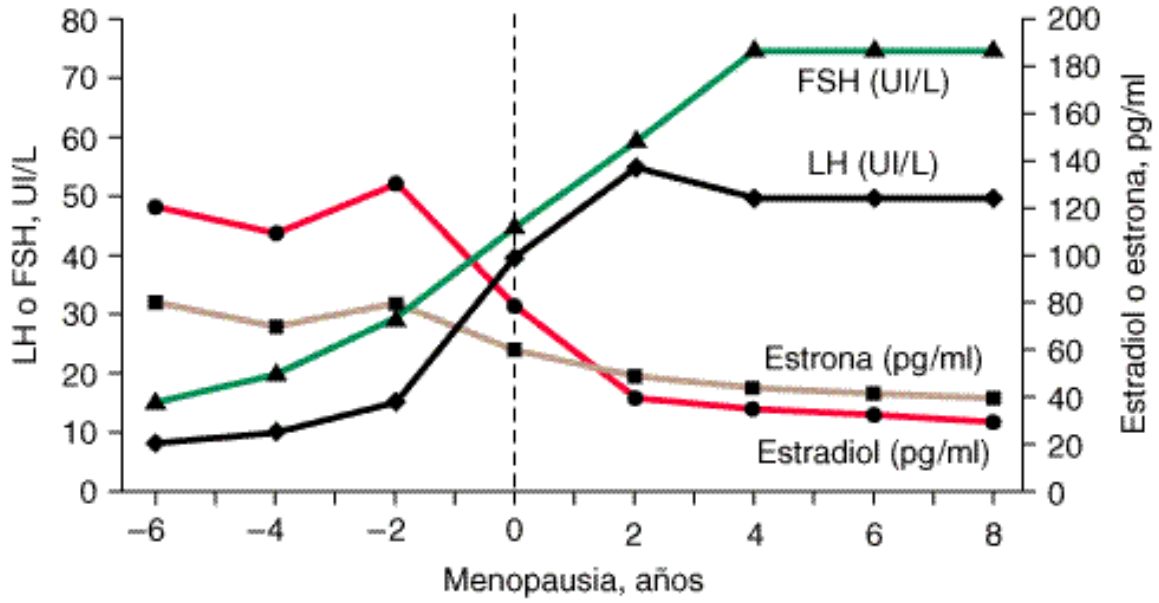
Perimenopausia

Fisiología

La masa del ovario y la fertilidad declinan pronto después de los 35 años de edad e incluso con mayor rapidez durante la perimenopausia; la pérdida de los folículos primarios, un proceso que comienza antes del nacimiento, ocurre de manera estable hasta la menopausia (cap. 326). En la perimenopausia, los intervalos intermenstruales se acortan en grado importante (típicamente, en tres días) debido a una fase folicular acelerada. Los niveles de hormona folículoestimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH) aumentan a consecuencia de alteraciones en la foliculogénesis y merman la secreción de inhibina. A diferencia de los niveles constantemente altos de FSH y bajos de estradiol que se observan en las mujeres menopáusicas, la perimenopausia se caracteriza por niveles hormonales "irregularmente irregulares". La propensión a los ciclos anovulatorios puede ocasionar un medio hiper-estrogénico, hipoprogestágeno que contribuye a la mayor frecuencia de hiperplasia endometrial o carcinoma, pólipos uterinos y leiomioma que se observa en las mujeres de edad perimenopáusica. En la figura 327-1 se muestran los niveles séricos medios de algunas hormonas ováricas e hipofisarias durante la transición menopáusica. Con la transición hacia la

menopausia, los niveles de estradiol experimentan un notable descenso, en tanto que los de estrona se conservan relativamente, lo cual refleja la aromatización periférica de los andrógenos suprarrenales y ováricos. Los niveles de FSH aumentan más que los de hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH), posiblemente a causa de la pérdida de inhibina, así como de la realimentación por los estrógenos.

FIGURA 327-1.



Niveles séricos medios de hormonas ováricas e hipofisarias durante la transición menopáusica. FSH, hormona folículoestimulante; LH, hormona luteinizante. (Reproducido con autorización, de *JL Shifren, I Schiff: The aging ovary: Journal Women's Health Gend-Based Med 9:5-3, 2000.*)

Pruebas diagnósticas

Debido a su extrema variabilidad intraindividual, los niveles de FSH y de estradiol son indicadores diagnósticos imperfectos de la menopausia en las mujeres que menstrúan. Sin embargo, un nivel bajo de FSH en la fase folicular temprana (días dos a cinco) del ciclo menstrual es incompatible con un diagnóstico de perimenopausia. La medición de FSH también ayuda a valorar la fertilidad; los niveles <20 mUI/ml, 20 a <30 mUI/ml, y ≥30 mUI/ml medidos el día tres del ciclo, indican respectivamente una posibilidad buena, regular y mala de lograr el embarazo.

Síntomas

Los ciclos anovulatorios pueden acompañarse de hemorragia irregular. Algunas mujeres perimenopáusicas experimentan síntomas posmenopáusicos típicos como bochornos (sofocos) y sudoraciones nocturnas, insomnio, sequedad vaginal, oscilaciones en el talante o depresión. En un estudio estadounidense, casi 60% de las mujeres refirieron bochornos en los dos años previos a sus últimas menstruaciones. Son muy variables la intensidad, la duración y la frecuencia de los síntomas.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16144949]

Tratamiento

En las mujeres con menstruaciones irregulares o abundantes o con síntomas relacionados con factores hormonales que alteran la calidad de vida, los anticonceptivos orales combinados en dosis bajas constituyen el elemento principal del tratamiento. Las dosis fijas de estrógeno y progestina (p. ej., 20 μg de etinilestradiol y 1 mg de acetato de noretindrona diariamente durante 21 días cada mes) pueden eliminar los síntomas vasomotores y restablecer las características cíclicas regulares. Los anticonceptivos orales brindan otros beneficios, entre los que se incluyen la protección contra cánceres ováricos y endometriales y el aumento de la densidad ósea, si bien no está claro si su uso durante la perimenopausia disminuye el riesgo de fractura en una etapa ulterior. Por otra parte, es importante el beneficio anticonceptivo, dada la tasa de embarazos no intencionales que se observa en el quinto decenio de la vida, la cual rivaliza con la de las adolescentes. Las contraindicaciones para el uso de anticonceptivos orales incluyen tabaquismo de cigarrillos, enfermedades hepáticas, un antecedente de tromboembolia o enfermedad cardiovascular, cáncer de mama o hemorragia vaginal inexplicada. Las formulaciones que sólo contienen progestágenos (p. ej., 0.35 mg de noretindrona diariamente) o las inyecciones de medroxiprogesterona (Depo-Provera) (p. ej., 150 mg por vía intramuscular cada tres meses) pueden proporcionar una alternativa para el tratamiento de la menorragia perimenopáusica en mujeres que fuman o que tienen factores de riesgo cardiovasculares. Si bien los progestágenos no regularizan los ciclos ni reducen el número de días de hemorragia vaginal, sí disminuyen el volumen del flujo menstrual.

Entre las estrategias no hormonales para reducir el flujo menstrual están el uso de antiinflamatorios no esteroideos como ácido mefenámico (dosis inicial de 500 mg al principio de la menstruación, luego 250 mg cada 6 h durante dos a tres días) o, cuando fracasan los métodos médicos, la ablación endometrial. Cabe hacer notar que la menorragia requiere una evaluación para descartar trastornos uterinos. La ecografía transvaginal con intensificación mediante solución salina es de utilidad para detectar leiomiomas o pólipos y la aspiración endometrial puede identificar cambios hiperplásicos.

TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA

En mujeres sexualmente activas que utilizan hormonas anticonceptivas para aliviar los síntomas perimenopáusicos, es preciso individualizar la cuestión de cuándo cambiar a hormonoterapia y si es conveniente hacerlo. Las dosis de estrógenos y progestágenos en la hormonoterapia son más bajas que en los anticonceptivos orales y se ha documentado que no previenen el embarazo. Si bien la ausencia de menstruaciones espontáneas durante un año indica de manera fiable la suspensión de la ovulación, no es posible valorar el patrón menstrual natural mientras una mujer está tomando un anticonceptivo oral. Las mujeres dispuestas a cambiar a un método anticonceptivo de barrera deberán hacerlo; si las menstruaciones ocurren espontáneamente, se podrá reanudar el uso del anticonceptivo oral. La edad promedio de las menstruaciones finales en otras mujeres de la familia sirve de guía respecto a cuándo iniciar este proceso, el cual puede repetirse cada año hasta que haya ocurrido la menopausia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Menopausia y hormonoterapia posmenopáusica

Una de las decisiones de atención de la salud más complejas que afrontan las mujeres es la de utilizar o no la hormonoterapia posmenopáusica. Ésta, una vez prescrita principalmente para aliviar los síntomas vasomotores, se ha promovido como una estrategia para detener diversos trastornos que se aceleran después de la menopausia, entre los que figuran la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares. Más de 30% de las mujeres posmenopáusicas en Estados Unidos utilizan en la actualidad la hormonoterapia. Este uso generalizado no está justificado dada la escasez de datos concluyentes, hasta hace muy poco tiempo, sobre las consecuencias de tal tratamiento para la salud. Aunque muchas mujeres dependen de sus proveedores de cuidados de la salud para que les brinden una respuesta definitiva a la pregunta de si es conveniente utilizar hormonas después de la menopausia, representa un desafío ponderar los beneficios y riesgos en cada paciente.

Si bien los análisis observacionales sugieren que la hormonoterapia previene las enfermedades cardiovasculares y otros padecimientos crónicos, los beneficios aparentes son resultado, por lo menos en parte, de diferencias entre mujeres que optan por usar hormonas después de la menopausia y mujeres que no. Quienes optan por la hormonoterapia suelen ser más sanas, tener mayor acceso a la atención médica, cumplir mejor con los tratamientos prescritos y mantener un modo de vida que promueve la salud. Los estudios aleatorios, que eliminan estos factores de influencia, no han confirmado de manera uniforme los beneficios encontrados en los estudios observacionales. De hecho, una rama del más extenso estudio de hormonoterapia efectuado hasta el momento, la Women's Health Initiative (WHI), en la que se analizaron más de 16 000 mujeres posmenopáusicas durante un promedio de 5.2 años, se suspendió en una etapa temprana en virtud de una razón riesgo/beneficio global desfavorable del tratamiento mediante estrógeno y progestágeno.

El siguiente resumen ofrece una guía para la toma de decisiones basada en una síntesis de los datos comprobados con que hoy se cuenta. La decisión se divide entre el uso a corto plazo (menos de cinco años) o a largo plazo (cinco años o más) de la hormonoterapia. La prevención de las enfermedades cardiovasculares se eliminó de la ecuación debido a la falta de evidencia de tales beneficios según los estudios clínicos aleatorios recientes.

Beneficios y riesgos de la hormonoterapia posmenopáusica

Beneficios definitivos

Síntomas de menopausia

(Cuadro 327-1.) Evidencias contundentes, que incluyen resultados de estudios clínicos aleatorios, indican que el tratamiento con estrógenos es muy eficaz para controlar los síntomas vasomotores y genitourinarios. Los métodos alternativos, entre los que se incluye el empleo de antidepresivos (como la venlafaxina, 75 a 150 mg/

día), la clonidina (0.1 a 0.2 mg/día) o la vitamina E (400 a 800 UI/día) o el consumo de productos que contienen soya u otros fitoestrógenos, también alivian los síntomas vasomotores, aunque son menos eficaces que la hormonoterapia. Para los síntomas genitourinarios, la eficacia del estrógeno vaginal es similar a la del estrógeno oral o transdérmico.

Cuadro 327-1. Beneficios y riesgos de la hormonoterapia posmenopáusica

		Beneficio o riesgo		
Variable	**Efecto**	**Relativo**	**Absoluto**	**Fuentes de evidencia**
BENEFICIOS COMPROBADOS				
Síntomas de menopausia (vasomotores, genitourinarios)	Mejoría comprobada	>70 a 80% de reducción		Estudios observacionales y estudios aleatorios
Osteoporosis	Aumento comprobado de la densidad mineral ósea y disminución del riesgo de fracturas	Aumento del 2 al 5% en la densidad ósea; disminución de 25 a 50% del riesgo de fracturas	WHI: 50 fracturas de cadera menos (100 en comparación de 150) por 100 000 mujeres-años	Estudios observacionales y estudios aleatorios, que incluyen WHI
RIESGOS COMPROBADOS				
Cáncer endometrial	Aumento comprobado del riesgo con el uso de estrógeno sin progestágeno;[a] no hay aumento con el uso de estrógeno más progestágeno	Aumento de 8 a 10 veces del riesgo con el empleo de estrógeno sin progestina durante ≥10 años; no hay exceso de riesgo con el tratamiento con estrógeno y progestágeno	Exceso de 46 casos (52 en comparación de seis) por 100 000 mujeres-años de uso de estrógeno solo (≥10 años de uso); no hay exceso con el tratamiento combinado de estrógeno y progestágeno	Estudios observacionales y estudios aleatorios
Tromboembolia venosa	Aumento comprobado del riesgo	Aumento de dos veces o más	Prevención secundaria: exceso de 390 casos por 100 000 mujeres-año	Estudio aleatorio (HERS)
			Prevención primaria: exceso de 180 casos por 100 000 mujeres-año	Estudios observacionales y estudio aleatorio (WHI)

Cáncer de mama	Aumento del riesgo con el uso a largo plazo (cinco años o más)	Aumento global de 1.35 veces con el uso de HT durante cinco años o más	Exceso de 10 a 30 casos por 10 000 mujeres que utilizan HT durante cinco años, exceso de 30 a 90 casos después de 10 años de uso; exceso de 50 a 200 casos después de 15 años de uso	Datos observacionales (metaanálisis de 51 estudios)
		Aumento de 25 a 30% con 5.2 años de tratamiento con estrógeno y progestágeno; no hay aumento con el uso de estrógeno únicamente	WHI: exceso de 80 casos (300 en comparación de 380) por 100 000 mujeres-años de tratamiento con estrógeno y progestágeno	Estudios aleatorios (WHI, HERS)
RIESGOS Y BENEFICIOS PROBABLES O INCIERTOS				
Enfermedad cardiovascular				
Prevención primaria	Probable aumento en el riesgo	WHI: Aumento de 29% en cardiopatía coronaria con progestina y estrógeno; no hay aumento o disminución evidente con el tratamiento únicamente con estrógeno	WHI: Exceso de 70 casos (370 en comparación de 300) de cardiopatía coronaria por 100 000 mujeres-año con estrógeno y progestágeno	Estudios observacionales sugieren una disminución de 35 a 50% en el riesgo, en tanto que estudios aleatorios no muestran efecto alguno o muestran un efecto dañino; casi todos los estudios han evaluado estrógeno equino conjugado solo o combinado con acetato de medroxiprogesterona
		Aumento de 40% en apoplejía con estrógeno y progestágeno o con estrógeno únicamente	Exceso de 80 casos (290 en comparación de 210 de apoplejía) por 100 000 mujeres-años	
Prevención secundaria	Probable aumento temprano del riesgo	HERS: Aumento de 50% en cardiopatía coronaria en el primer año; no hay efecto global en cuatro años	Igual número de casos de cardiopatía coronaria en cuatro años	Estudios observacionales y estudios de prevención secundaria aleatorios
Enfermedad de la vesícula biliar	Probable aumento del riesgo	Aumento de 1.4 veces	Exceso de 360 casos por 100 000 mujeres-años	Estudios aleatorios (HERS)

Cáncer colorrectal	Probable disminución del riesgo	Disminución de 20 a 37% con estrógeno y progestágeno	24 a 60 menos casos por 100 000 mujeres-años	Datos observacionales, estudio aleatorio (WHI)
Disfunción cognoscitiva	Disminución no demostrada del riesgo	Aumento aparente de demencia después de 65 años de edad	Incierto	Datos no uniformes de estudios observacionales y aleatorios

[a] "Estrógeno sin oposición" se refiere al uso de estrógeno sin progestágeno.

Nota: WHI, *Women's Health Initiative*; HERS, *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*.

Adaptado de: Manson y Martin, reproducido con autorización. Copyright © 2001, Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

Osteoporosis

Densidad ósea

(véase también cap. 333.) Al reducir las tasas de recambio óseo y de resorción de hueso, el estrógeno ralentiza la pérdida ósea relacionada con el envejecimiento que experimentan la mayoría de las mujeres posmenopáusicas. Más de 50 estudios aleatorios han demostrado que el tratamiento con estrógenos después de la menopausia, con o sin una progestina, pronto aumenta la densidad mineral ósea de la columna vertebral en 4 a 6% y en la cadera, en 2 a 3%, y mantiene estos incrementos durante el tratamiento.

Fracturas

Los resultados de estudios observacionales indican un riesgo de fracturas vertebrales de 50 a 80% menor y un riesgo de fractura de cadera, muñeca y otras periféricas 25 a 30% menor en las usuarias actuales de estrógenos; la adición de un progestágeno no parece modificar este beneficio. La suspensión del tratamiento con estrógenos lleva a una menor protección. En la WHI, cinco a seis años de tratamiento mediante progestágenos y estrógenos combinados o sólo con estrógenos se acompañó de una reducción de 30 a 40% en las fracturas de la cadera y de 20 a 30% en las fracturas totales de una población no seleccionada en cuanto a osteoporosis. Los bisfosfonatos (como el alendronato, 10 mg/día o 70 mg una vez por semana, o el residronato, 5 mg/día o 35 mg una vez por semana) y el raloxifeno (60 mg/día), un modulador selectivo del receptor de estrógenos, han demostrado, según estudios aleatorios, aumentar la densidad de la masa ósea y disminuir la frecuencia de fracturas. Estos agentes, a diferencia del estrógeno, no parecen tener efectos adversos sobre el endometrio o la mama. El aumento de la actividad física y la ingesta adecuada de calcio (1 000 a 1 500 mg/día divididos en dos a tres dosis) y vitamina D (400 a 800 UI/día) también reducen el riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis.

Riesgos definidos

Cáncer endometrial

En un análisis combinado de 30 estudios observacionales se encontró una triplicación del riesgo de cáncer endometrial en usuarias a corto plazo (uno a cinco años) de estrógeno sin progestágeno y un aumento de casi 10 veces en el riesgo en usuarias de estos medicamentos durante 10 o más años. Estos datos están apoyados por resultados provenientes del estudio aleatorio Intervenciones con Estrógeno/Progestágeno Posmenopáusico (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*, PEPI), en el cual 24% de las mujeres a las que se les

administró estrógeno sin progestágeno durante tres años desarrollaron hiperplasia endometrial atípica, una lesión premaligna, en comparación con solo 1% de las mujeres a las que se les administró placebo. El uso de un progestágeno, que se opone a los efectos del estrógeno en el endometrio, elimina estos riesgos.

Tromboembolia venosa

En un metaanálisis reciente de 12 estudios (ocho con caso control, uno de cohortes y tres aleatorios) se encontró que el uso actual de estrógeno conllevaba una duplicación del riesgo de tromboembolia venosa en mujeres posmenopáusicas. Los riesgos relativos de los eventos tromboembólicos fueron incluso mayores (2.7 a 5.1) en los tres estudios incluidos en el metaanálisis. Los resultados de la WHI indican un aumento del doble en el riesgo de tromboembolia venosa y pulmonar.

Cáncer de mama

Se ha encontrado un mayor riesgo de cáncer de mama entre las usuarias actuales o recientes de estrógenos en los estudios observacionales; este riesgo está directamente relacionado con la duración de su uso. En un metaanálisis de 51 estudios de caso y control y de cohorte, el tratamiento hormonal posmenopáusico a corto plazo (menos de cinco años) no elevó de manera ostensible la frecuencia de cáncer de mama, en tanto que su aplicación a largo plazo (cinco años o más) conllevó un aumento de riesgo de 35%. A diferencia de los datos relacionados con el cáncer endometrial, los regímenes combinados de estrógeno y progestágeno al parecer aumentan el riesgo de cáncer de mama más que el estrógeno solo. Los resultados de estudios aleatorios también indican que la hormonoterapia incrementa el riesgo de cáncer de mama. En la WHI, las mujeres asignadas al tratamiento combinado durante un promedio de 5.2 años presentaron 26% menos de posibilidades de desarrollar cáncer de mama que las mujeres que recibieron placebo pero únicamente estrógeno y en quienes no aumentó el riesgo. En el Estudio Cardiológico y de Restitución de Estrógeno/progestágeno (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*, HERS), el tratamiento combinado durante cuatro años se acompañó de un aumento de 27% en el riesgo de cáncer de mama. Si bien este último dato no fue significativo desde el punto de vista estadístico, la totalidad de la evidencia implica fuertemente al tratamiento con estrógeno y progestágeno en la carcinogénesis de la mama.

Riesgos y beneficios probables o inciertos

Cardiopatía coronaria / apoplejía

Hasta hace poco tiempo, la hormonoterapia se había recomendado con entusiasmo como un posible agente cardioprotector. En los últimos tres decenios, múltiples estudios observacionales sugirieron, en conjunto, que el uso de estrógenos conlleva una reducción de 35 a 50% en la frecuencia de cardiopatía coronaria en las mujeres posmenopáusicas. La admisibilidad biológica de ese vínculo es apoyada por datos provenientes de estudios aleatorios que demuestran que el estrógeno exógeno reduce los niveles plasmáticos de colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) y aumenta los de colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) en 10 a 15%. La administración de estrógeno también afecta favorablemente los niveles de lipoproteína, la oxidación de las LDL, la función vascular endotelial y el fibrinógeno y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno. Sin embargo, el tratamiento con estrógenos también tiene efectos desfavorables sobre otros biomarcadores de riesgo cardiovascular; aumenta los niveles de triglicéridos; favorece la coagulación por medio del factor VII, los fragmentos de protrombina 1 y 2 y el ascenso del fibrinopéptido A e incrementa los niveles de la proteína C reactiva, que es un marcador inflamatorio.

Los estudios aleatorios de tratamiento con estrógeno o con estrógeno y progestágeno combinado en mujeres con enfermedad cardiovascular preexistente no han confirmado los beneficios referidos en estudios observacionales. En el HERS, un estudio de prevención secundaria ideado para poner a prueba la eficacia y seguridad del tratamiento con estrógeno y progestágeno sobre los resultados cardiovasculares clínicos, la frecuencia a cuatro años de mortalidad coronaria e infarto miocárdico no fatal fue similar en el grupo sujeto a tratamiento activo que en el grupo que recibió placebo y se observó un aumento de 50% en el riesgo de complicaciones coronarias durante el primer año del estudio en las participantes asignadas al grupo de tratamiento activo. Aunque es posible que la progestágeno mitigue los beneficios del estrógeno, el estudio de Restitución de Estrógeno y Ateroesclerosis (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*, ERA) indicó que el avance de la ateroesclerosis coronaria determinado mediante exploraciones angiográficas no se veía afectado por el tratamiento con estrógeno solo o combinado con progestágeno. Es más, el Papworth Hormone Replacement Therapy Atherosclerosis Study, un estudio de estradiol transdérmico con y sin noretindrona, el Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST), un estudio de 17β-estradiol oral y el EStrogen in the Prevention of ReInfarction Trial (ESPRIT), un estudio sobre el valerato de estradiol por vía oral, no encontraron beneficios cardiovasculares con los regímenes estudiados. Por consiguiente, en estudios clínicos, la hormonoterapia no ha resultado eficaz para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas.

Los estudios de prevención primaria también sugieren un aumento temprano del riesgo cardiovascular y ausencia de cardioprotección con la hormonoterapia posmenopáusica. Los resultados del gran estudio WHI sugieren un efecto cardiovascular nocivo de la hormonoterapia. Las mujeres asignadas a cinco años de tratamiento con estrógeno y progestina tuvieron una posibilidad 29% mayor de desarrollar cardiopatía coronaria y una posibilidad 41% mayor de sufrir apoplejía que las asignadas a recibir placebo. En la rama de pacientes de la WHI que sólo recibió estrógeno, se observaron un aumento similar en la frecuencia de apoplejía y ningún efecto en la cardiopatía coronaria. Se requieren más investigaciones sobre las características clínicas y sobre los biomarcadores que predicen aumentos o reducciones del riesgo cardiovascular vinculado a la hormonoterapia exógena. Aún no se ha esclarecido si diferentes dosis, formulaciones o vías de administración de la hormonoterapia producirán diferentes efectos cardiovasculares.

Enfermedad de la vesícula biliar

Varios estudios observacionales extensos refieren un aumento del doble al triple en el riesgo de cálculos biliares o de colecistectomía en mujeres posmenopáusicas que usan estrógenos. En el HERS, las mujeres asignadas fortuitamente a recibir cuatro años de tratamiento con estrógeno y progestágeno tuvieron un riesgo 38% mayor de desarrollar enfermedad de la vesícula biliar que las asignadas a recibir placebo, un riesgo que ascendió a 48% después de 2.7 años adicionales de control observacional.

Cáncer colorrectal

Los estudios observacionales han sugerido que la hormonoterapia reduce el riesgo de cáncer de colon y rectal, si bien las magnitudes estimadas de los beneficios relativos fluctuaron entre 8 y 33% en diversos metaanálisis. En la WHI, el único estudio en que se analizó este aspecto, el tratamiento con estrógeno y progestágeno se asoció a una reducción importante de 37% en el cáncer colorrectal durante un período de cinco años; no se observó beneficio alguno cuando se administró únicamente el estrógeno.

Declinación cognoscitiva y demencia

Un metaanálisis de 10 estudios de caso y control y dos de cohortes sugirieron que la hormonoterapia

posmenopáusica se asociaba a una disminución de 33% en el riesgo de demencia. Sin embargo, los estudios aleatorios subsiguientes no lograron demostrar algún beneficio del tratamiento con estrógeno sobre el avance de la enfermedad de Alzheimer leve a moderada e indicaron un potencial efecto adverso del tratamiento con estrógeno y progestágeno sobre la frecuencia de demencia.

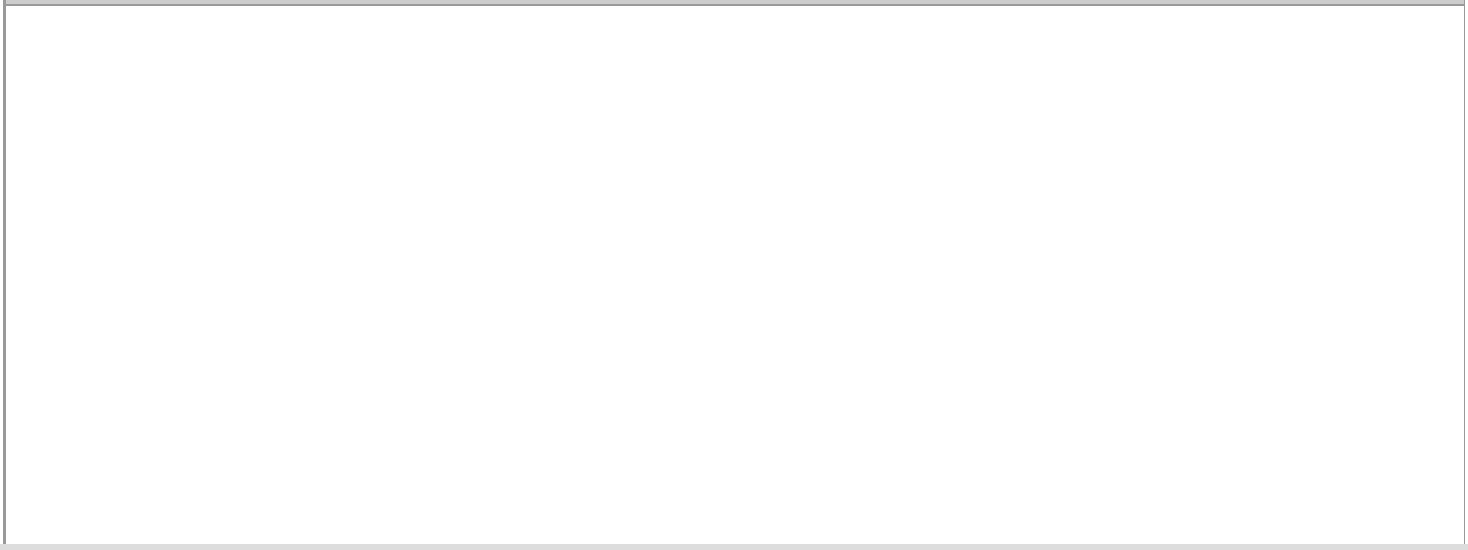
Cáncer ovárico y otros trastornos

Partiendo de los datos observacionales y aleatorios limitados, se ha planteado la hipótesis de que la hormonoterapia aumentaría el riesgo de cáncer de ovario y reduciría el de diabetes mellitus tipo 2. Estas hipótesis requieren confirmación mediante estudios clínicos adicionales.

Estudio diagnóstico de la paciente

El uso racional de la hormonoterapia posmenopáusica obliga a ponderar los beneficios y riesgos potenciales. En la figura 327-2 se proporciona un método para la toma de decisiones. El clínico habrá de definir primero si la paciente tiene una indicación para iniciar la hormonoterapia. El alivio de los síntomas menopáusicos y la prevención de osteoporosis son las razones más válidas. Los beneficios y riesgos de tal tratamiento deberán entonces revisarse con la paciente, otorgando más importancia a las medidas absolutas que a las relativas del efecto, y señalando las incertidumbres en el conocimiento clínico cuando esto sea relevante. Se advertirán los posibles efectos secundarios, ante todo la hemorragia vaginal que puede resultar del uso de formulaciones de estrógeno y progestágeno combinados recomendadas para las mujeres con útero intacto. Se indagará la propia preferencia de la paciente respecto al tratamiento y se considerará como un factor al tomar la decisión. Se evaluarán las contraindicaciones para la hormonoterapia de manera sistemática y se incluirán la hemorragia vaginal inexplicada, la hepatopatía activa, la tromboembolia venosa o el antecedente de cáncer endometrial (excepto etapa 1 sin invasión profunda) o de cáncer de mama. Entre las contraindicaciones relativas están hipertrigliceridemia (>400 mg/100 ml) y la enfermedad activa de la vesícula biliar (en tales casos, el estrógeno transdérmico representa una opción). Ni la prevención primaria ni la secundaria de la cardiopatía se verán como un beneficio previsible de la hormonoterapia y habrán de considerarse una mayor frecuencia de apoplejía y un pequeño incremento temprano en la frecuencia del riesgo de cardiopatía coronaria. No obstante, tal tratamiento puede ser apropiado, si los beneficios no coronarios del mismo claramente superan los riesgos. Una mujer que sufra un evento coronario agudo o apoplejía mientras recibe hormonoterapia deberá suspender el tratamiento de inmediato.

FIGURA 327-2.



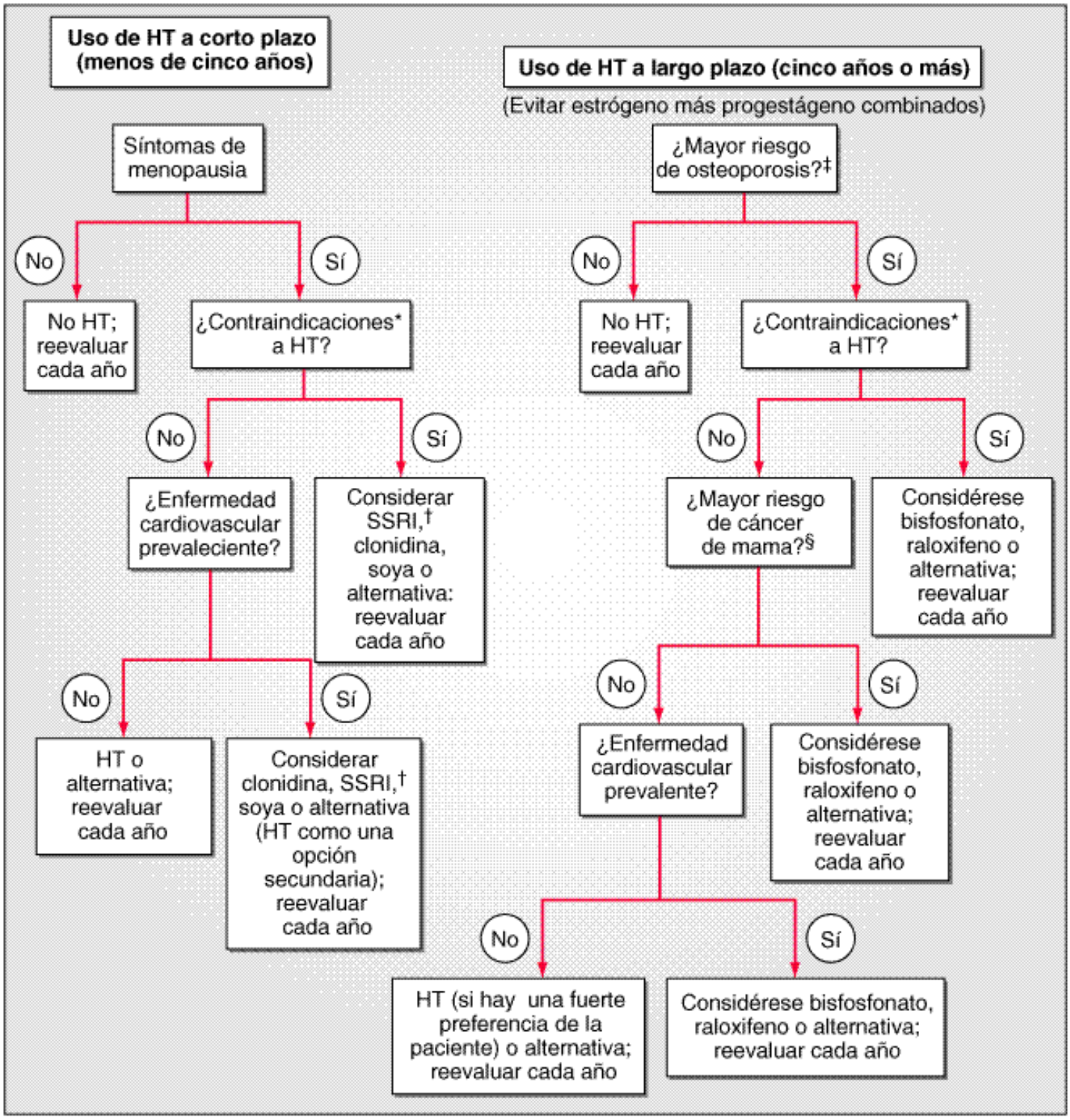


Diagrama de flujo para identificar a las candidatas apropiadas a recibir tratamiento a corto y a largo plazos con hormonoterapia (HT) posmenopáusica. *Las contraindicaciones incluyen hemorragia vaginal inexplicada, hepatopatía activa, tromboembolia venosa o antecedente de cáncer endometrial (excepto estadio 1 sin invasión profunda) o cáncer de mama. Las contraindicaciones relativas incluyen hipertrigliceridemia (>400 mg/100 ml) y enfermedad de la vesícula biliar activa (en estos casos, una opción es el estrógeno transdérmico). †SSRI denota inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. ‡Mayor riesgo de osteoporosis: osteopenia u osteoporosis documentada, antecedente personal o familiar de fractura no traumática, tabaquismo actual o un índice de masa corporal <22 kg/m^2. §Mayor riesgo de cáncer de mama: Una o más parientes de primer grado con cáncer de mama; genes de predisposición como BRCA1 o BRCA2; o un antecedente personal de biopsia mamaria que demuestra atipia. (Con adaptaciones de *Manson* y *Martin;* reproducido con autorización. *Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society.* Todos los derechos reservados.)

El *uso a corto plazo* (menos de cinco años) de hormonoterapia es apropiado para el alivio de los síntomas menopáusicos en mujeres que no tienen contraindicación para tal uso. Sin embargo, se evitará este

tratamiento o se considerará como una opción secundaria en algunas mujeres con cardiopatía preexistente o apoplejía originadas por una elevación del riesgo basal de eventos cardiovasculares futuros. Las mujeres que tienen contraindicaciones, o que se oponen a la hormonoterapia, derivarán beneficio del empleo de antidepresivos selectivos, clonidina o soya y, para los síntomas genitourinarios, cremas de estrógenos o dispositivos intravaginales.

El *uso a largo plazo* (cinco años o más) de la hormonoterapia es más problemático, ya que el mayor riesgo de cáncer de mama debe considerarse un factor en la toma de decisiones. Las candidatas razonables para tal uso incluyen un pequeño porcentaje de mujeres posmenopáusicas y comprenden aquéllas que manifiestan síntomas vasomotores graves persistentes o un mayor riesgo de osteoporosis (p. ej., las que presentan osteopenia, un antecedente personal o familiar de fractura no traumática o un índice de masa corporal <22 kg/m^2), que tampoco tienen antecedente personal o familiar de cáncer de mama en algún pariente de primer grado u otras indicaciones y quienes muestren una fuerte preferencia personal por la hormonoterapia. Las mujeres que no son aptas para recibir este tratamiento son aquéllas con enfermedad cardiovascular, las que tienen bajo riesgo de osteoporosis y las que tienen un mayor riesgo de cáncer de mama (p. ej., mujeres con un familiar de primer grado que sufre cáncer de mama, genes predisponentes, como *BRCA1* o *BRCA2*, o un antecedente personal de atipia celular detectado mediante biopsia de mama). Incluso en candidatas razonables, se emplearán las estrategias apropiadas para reducir la dosis y la duración del uso. Por ejemplo, las mujeres que utilizan restitución hormonal para aliviar los síntomas vasomotores intensos en las primeras etapas de la posmenopausia considerarán la suspensión del tratamiento antes de cinco años, reanudándolo únicamente si persisten los síntomas vasomotores o si resulta evidente un mayor riesgo de osteoporosis. En la última situación, se considerarán los tratamientos alternativos como bisfosfonatos o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (*selective estrogen receptor modulators*, SERM). Han sido limitadas las investigaciones sobre los preparados que contienen andrógenos, ante todo en términos de seguridad a largo plazo.

Además de la hormonoterapia, el control de los síntomas y la prevención de la enfermedad crónica pueden lograrse mediante cambios en el modo de vida, lo que incluye abstinencia de tabaquismo, actividad física adecuada y una dieta saludable. Una gama creciente de opciones farmacológicas (p. ej., bisfosfonatos o SERM para la osteoporosis, y agentes hipocolesterolemizantes o antihipertensivos para la enfermedad cardiovascular) también reducirán la dependencia exclusiva del uso de hormonas. Sin embargo, la hormonoterapia a corto plazo puede beneficiar a algunas mujeres.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Chae CU, Manson JE: Cardiovascular effects of estrogen replacement therapy. Adv Intern Med 47:47, 2001 [PMID: 11795080]

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 350:1047, 1997

Hemminki E, McPherson K: Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: Pooled data from clinical trials. BMJ 315:149, 1997 [PMID: 9251544]

Hulley S et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 280:605, 1998 [PMID: 9718051]

Manson JE, Martin KA: Clinical practice: Postmenopausal hormone-replacement therapy. N Engl J Med 345:34, 2001 [PMID: 11439947]

Nelson HD et al: Postmenopausal hormone replacement therapy: Scientific review. JAMA 288:872, 2002 [PMID: 12186605]

Santoro N et al: Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. J Clin Endocrinol Metab 81:1495, 1996 [PMID: 8636357]

Schairer C et al: Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA 283:485, 2000 [PMID: 10659874]

Steering Committee for the Women's Health Initiative: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004, in press

Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 273:199, 1995

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288:321, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

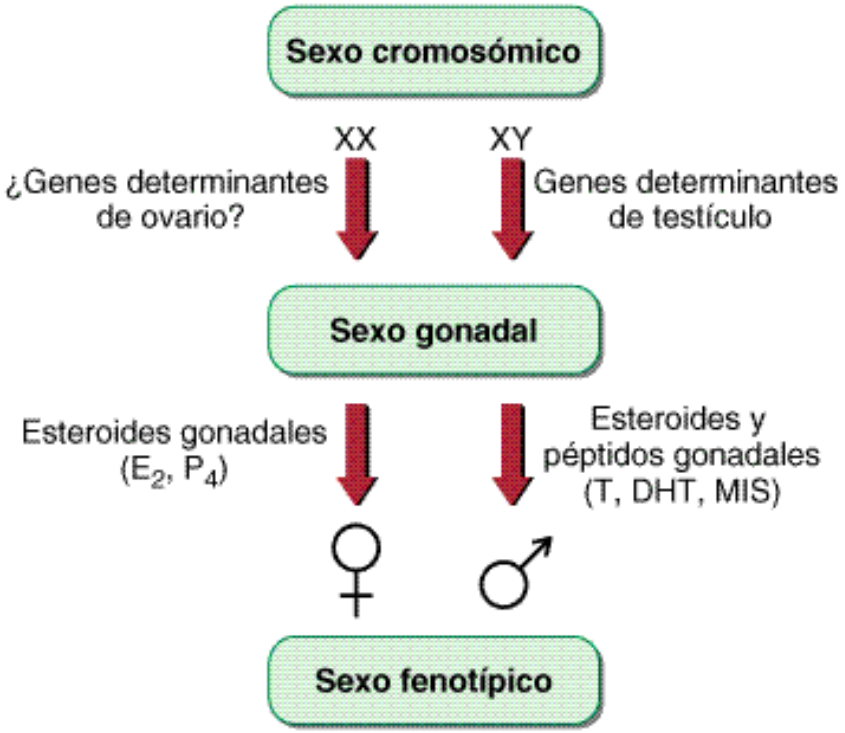
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de la diferenciación sexual: introducción

La diferenciación sexual comienza *in utero*, pero continúa en las personas adultas jóvenes con el logro de la madurez sexual y la capacidad reproductora. La diferenciación sexual puede dividirse en tres componentes principales: sexo cromosómico, sexo gonadal y sexo fenotípico (fig. 328-1). Las anormalidades en cada una de estas etapas pueden originar trastornos del desarrollo sexual. El niño nacido con genitales ambiguos requiere valoración pediátrica urgente, ya que algunas causas, como la hiperplasia suprarrenal congénita (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH), conllevan crisis suprarrenales potencialmente fatales. Son esenciales la asignación temprana del género y la comunicación clara con los padres respecto al diagnóstico, al pronóstico y al tratamiento. Los trastornos de la diferenciación sexual también se manifiestan más tarde en la vida, a causa de formas más sutiles de disfunción gonadal (p. ej., síndrome de Klinefelter [*Klinefelter syndrome*, KS]) y suelen ser diagnosticados por los internistas. Los trastornos de la diferenciación sexual tienen muchas consecuencias psicológicas, reproductoras y metabólicas. Algunos de estos pacientes evitan las interacciones con los proveedores de cuidados de la salud y es necesario un esfuerzo especial para optimizar la atención quirúrgica, médica y psicológica a largo plazo.

FIGURA 328-1.



La diferenciación sexual puede dividirse en tres componentes principales: sexo cromosómico, sexo gonadal y sexo fenotípico. T, testosterona; DHT, dihidrotestosterona; MIS, sustancia inhibidora mülleriana; E_2, estradiol; P_4, progesterona.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

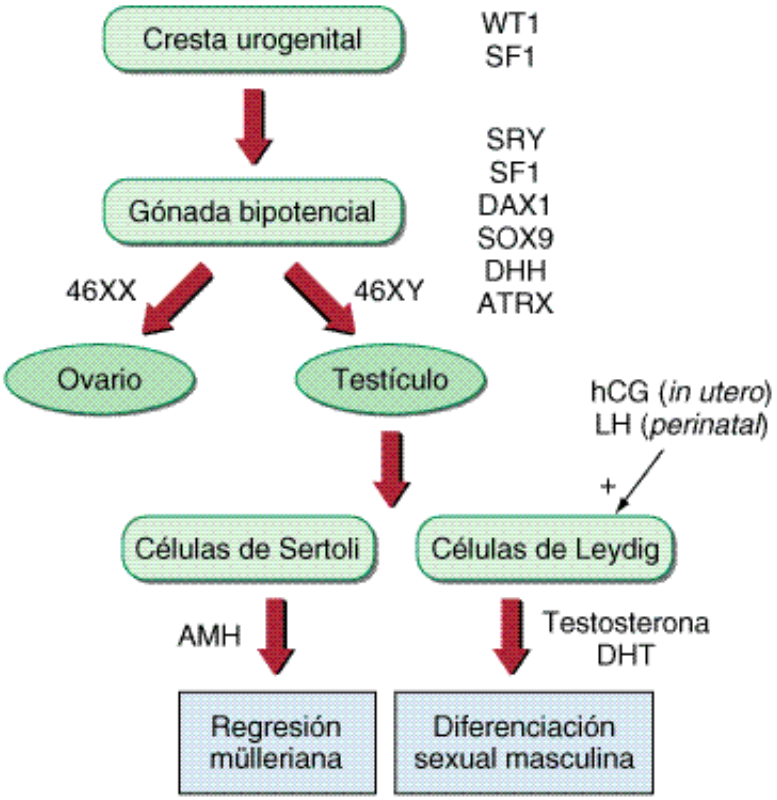
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diferenciación sexual normal

El *sexo cromosómico* describe el complemento cromosómico sexual (46,XY varón; 46,XX mujer) que se establece en el momento de la fecundación. La presencia de un cromosoma Y normal determina que ocurrirá desarrollo del testículo, incluso en presencia de múltiples cromosomas X (p. ej., 47,XXY o 48,XXXY). La pérdida de un cromosoma X altera el desarrollo gonadal (45,X o 46,XY/45,X). Los fetos sin material X (45,Y) no son viables.

Se llama *sexo gonadal* a la asignación del tejido gonadal como testículo u ovario. La gónada embrionaria es bipotencial y puede desarrollarse (más o menos a los 40 días de gestación) para formar testículos u ovarios, lo cual depende de cuáles genes se expresen. El desarrollo de los ovarios parece ser una vía constitutiva que se presenta cuando no hay genes específicos que rigen la determinación y el desarrollo de testículos (fig. 328-2). El desarrollo del testículo es iniciado por la expresión del gen *SRY* (región determinante del sexo en el cromosoma Y) del cromosoma Y, que codifica un factor de transcripción de caja HMG. *SRY* se expresa transitoriamente en células destinadas a convertirse en las células de Sertoli y sirve como interruptor pivote para establecer el linaje testicular. La mutación de *SRY* impide el desarrollo del testículo en varones 46,XY cromosómicos, en tanto que la translocación de *SRY* en mujeres 46,XX basta para inducir al desarrollo del testículo y un fenotipo masculino. Se requieren otros genes para continuar el desarrollo testicular. *SOX9* (gen 9 de caja HMG relacionada con *SRY*) experimenta una regulación al alza notable durante el desarrollo de la gónada del varón, pero se inactiva en la gónada femenina. La expresión transgénica de *SOX9* basta para iniciar la formación de testículos en ratones y las mutaciones que destruyen *SOX9* alteran dicho desarrollo. *WT1* (gen 1 relacionado con el tumor de Wilms [*Wilms tumor-related gene 1*]) interviene en el desarrollo renal y gonadal. En el testículo, *WT1* actúa en una etapa temprana de la vía genética y regula la transcripción de varios genes, entre los que figuran *SF1, DAX1* y *AMH* (que codifica la sustancia inhibitoria mülleriana [*müllerian-inhibiting substance*, MIS]). *SF1* (factor esteroidógeno 1) codifica un receptor nuclear y es necesario para el desarrollo suprarrenal y gonadal (tanto de testículos como de ovarios). Funciona en cooperación con otros factores de transcripción para regular una amplia gama de genes supra-renales y gonadales, entre los que se incluyen muchos de los que intervienen en la esteroidogénesis. El patrón de expresión temprana de *SF1* en la gónada es paralelo al de otro receptor nuclear huérfano, *DAX1* (gen 1 de reversión sexual sensible a la dosificación, gen de la hipoplasia suprarrenal congénita en el cromosoma X). A diferencia de *SOX9, DAX1* experimenta regulación a la baja conforme se desarrolla el testículo. La duplicación de *DAX1* altera el desarrollo del testículo, posiblemente por antagonizar la función de SRY y SF1. Por otra parte, las deleciones o mutaciones de *DAX1* originan una alteración en la formación de los cordones testiculares, lo cual revela la sensibilidad exquisita de la vía de determinación del sexo masculino a los efectos de dosificación de gen. Además de las antes mencionadas, las mutaciones humanas y murinas indican que por lo menos otros 10 genes también intervienen en la diferenciación y desarrollo de las gónadas, lo mismo que en la posición final de éstas.

FIGURA 328-2.



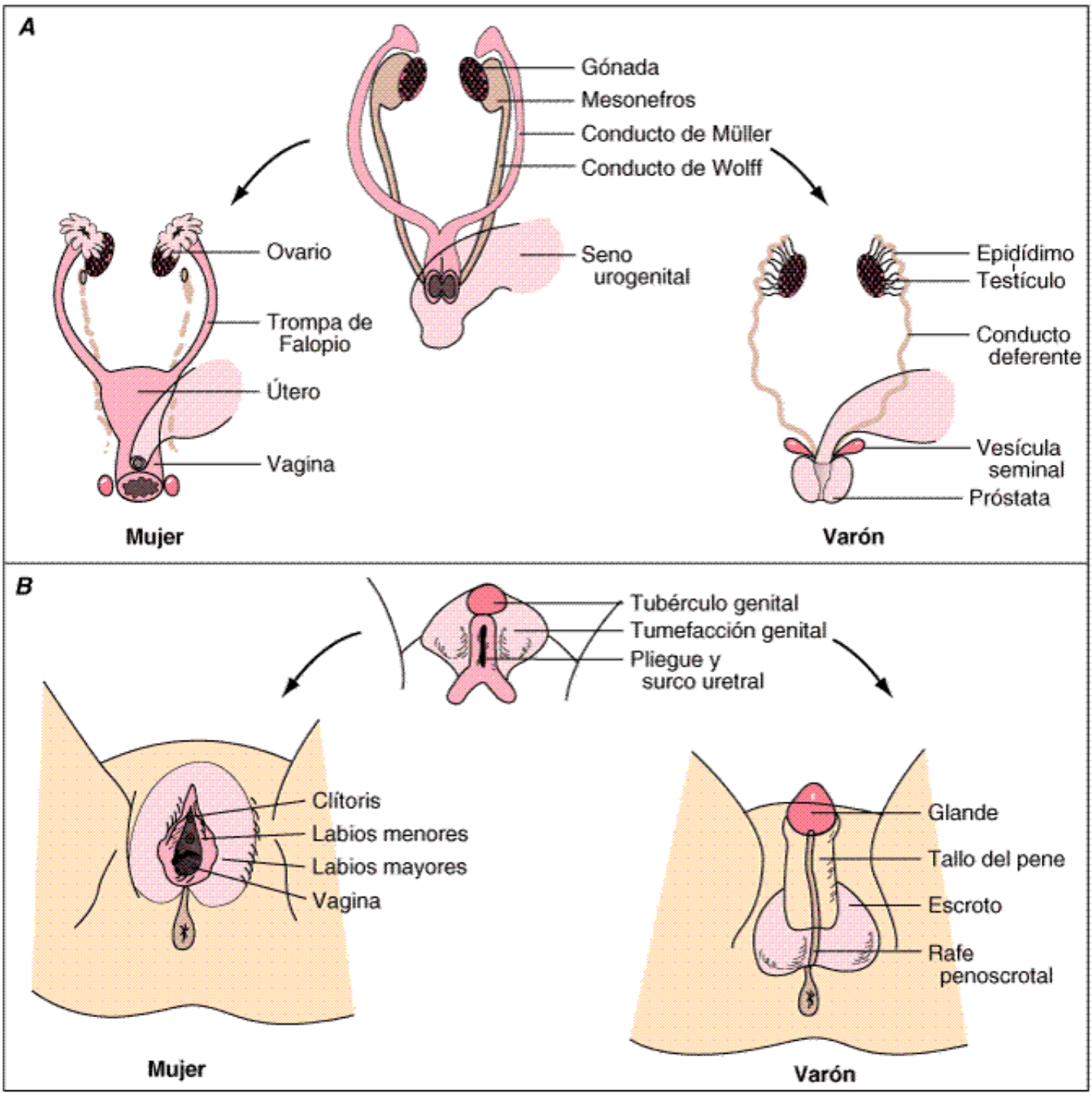
Regulación genética del desarrollo del testículo. *WT1,* gen 1 relacionado con el tumor de Wilms; *SF1,* factor esteroidógeno 1; *SRY,* gen relacionado con el sexo en el cromosoma Y; *SOX9,* gen 9 de la caja de HMG relacionada con *SRY;DHH,* puerco espín del desierto; *ATRX* (talasemia alfa, retraso mental en el X); *DAX1,* reversión de sexo sensible a dosificación, hipoplasia suprarrenal congénita en el cromosoma X, gen 1; AMH, hormona anti-mülleriana (sustancia inhibitoria mülleriana); DHT, dihidrotestosterona.

No está claro si existen "genes determinantes del ovario" análogos o si para el desarrollo de éstos sólo se requiere la ausencia de genes que determinen la evolución hacia testículo. Sin embargo, las células germinales desempeñan un papel decisivo, apoyando el desarrollo ovárico, y producen factores que inhiben la formación de elementos testiculares. Esto contrasta con el testículo, que se desarrolla y experimenta esteroidogénesis en ausencia de células germinales. Una vez formado el ovario, se requiere la expresión de diversos genes específicos para el desarrollo folicular normal (p. ej., receptor de la hormona folículoestimulante del [*follicle stimulating hormone*, FSH], *GDF9*). La esteroidogénesis en el ovario requiere el desarrollo de folículos que contienen células de la granulosa y células de la teca alrededor de los oocitos (cap. 326). Por consiguiente, la esteroidogénesis ovárica es mínima hasta que se producen las gonadotropinas en la pubertad.

El *sexo fenotípico* alude a las estructuras de los genitales externos e internos y a las características sexuales secundarias. El fenotipo masculino requiere la secreción de hormona antimülleriana ([*anti-müllerian hormone*, AMH], sustancia inhibitoria mülleriana) de las células de Sertoli y de la testosterona de las células de Leydig de los testículos. La AMH es un miembro de la familia del factor de crecimiento (factor de transformación del crecimiento beta [*transformating growth factor-beta,* TGF-β]) y actúa a través de receptores específicos, produciendo regresión de las estructuras müllerianas (52 a 70 días de gestación). Más o menos a los 60 a 140 días de gestación, la testosterona favorece el desarrollo de estructuras de Wolff, entre las que se incluyen el epidídimo, los conductos deferentes y las vesículas seminales. La testosterona también es el precursor de la dihidrotestosterona (DHT), un andrógeno potente que favorece el desarrollo de los genitales externos, comprendidos el pene y el escroto (65 a 100 días y más adelante) (fig. 328-3). El seno urogenital se desarrolla

para formar la próstata y la uretra prostática en el varón y la uretra y la porción inferior de la vagina en la mujer. El tubérculo genital se transforma en el glande peniano en el varón y en el clítoris en la mujer. Los botones urogenitales dan lugar al escroto o a los labios mayores y los pliegues uretrales se fusionan para producir el cuerpo del pene y la uretra en el varón o los labios menores femeninos. En la mujer, los conductos de Wolff experimentan regresión y los conductos de Müller forman las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina. Un fenotipo femenino normal se desarrollará aunque falte la gónada, pero se requiere estrógeno para la maduración del útero y la mama en la pubertad.

FIGURA 328-3.

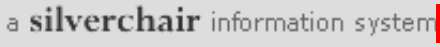


Diferenciación sexual normal. *A.* Tracto urogenital interno. *B.* Genitales externos. (Según JD Wilson, JE Griffin, en E Braunwald et al. [eds.]: *Harrison´s Principles of Internal Medicine,* 15a ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001.)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.









McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos del sexo cromosómico

Los trastornos del sexo cromosómico resultan de anormalidades en el número o la estructura de los cromosomas X o Y (cuadro 328-1).

Cuadro 328-1. Manifestaciones clínicas de los trastornos del sexo cromosómico

Trastorno	Complemento cromosómico común	Gónada	Genitales externos	Genitales internos	Desarrollo de la mama	Manifestaciones clínicas
Síndrome de Klinefelter	47,XXY o 46, XY/47,XXY	Testículos hialinizados	Masculinos	Masculinos	Ginecomastia	Testículos pequeños, azoospermia, disminución del vello facial y axilar, disminución de la libido, estatura alta y aumento de la longitud de las piernas, disminución de la longitud del pene, mayor riesgo de tumores mamarios, dificultades de aprendizaje, obesidad, venas varicosas
Síndrome de Turner	45,X o 46,XX/45,X	Estría gonadal u ovario inmaduro	Femeninos	Femeninos hipoplásicos	Femenina inmadura	Lactancia: linfedema, cuello con membrana, tórax en escudo, baja implantación de la línea del pelo, defectos cardíacos y coartación de la aorta, malformación de las vías urinarias y riñón en herradura

						Infancia: estatura corta, cúbito valgo, cuello corto, cuartos metacarpianos cortos, uñas hipoplásicas, micrognacia, escoliosis, otitis media e hipoacusia sensorioneural, ptosis y ambliopía, múltiples nevos y formación de queloides, enfermedad autoinmunitaria del tiroides, dificultades del aprendizaje visual-espacial
						Adultez: insuficiencia puberal y amenorrea primaria, hipertensión, obesidad, dislipidemia, alteraciones en la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, dilatación de la raíz aórtica, osteoporosis, enfermedad inflamatoria intestinal, disfunción hepática crónica, mayor riesgo de cáncer de colon, hipoacusia
Disgenesia gonadal mixta	46,XY/45,X	Testículo o estría gonadal	Variables: por lo general, ambiguos	Variables	Por lo general masculina	Estatura corta, mayor riesgo de tumores gonadales, algunas características del síndrome de Turner
Hermafroditismo verdadero	46,XY/46,XX	Testículo y ovario u ovotestículo	Variables: por lo general, ambiguos	Variables	Ginecomastia	Mayor riesgo de tumores gonadales

Síndrome de Klinefelter (47,XXY y variantes de mosaico)

Fisiopatología

La forma clásica del síndrome de Klinefelter (KS) (47,XXY) ocurre después de la falta de disyunción meiótica de los cromosomas sexuales durante la gametogénesis (40% durante la espermatogénesis, 60% durante la ovogénesis) (cap. 57). Las formas de mosaico del KS (46,XY/47,XXY) se considera que obedecen a la falta de disyunción mitótica cromosómica dentro del cigoto y ocurren en por lo menos 10% de los individuos con este trastorno. Son menos comunes otras variantes cromosómicas de KS (p. ej., 48,XXYY; 48,XXXY) comunicadas.

Manifestaciones clínicas

El síndrome de Klinefelter se caracteriza por testículos pequeños, infertilidad, ginecomastia, proporciones eunucoides y una virilización deficiente en varones fenotípicos. Tiene una frecuencia de 1:500 a 1 000 varones. En casos graves, los individuos presentan antes de la pubertad testículos pequeños, o alteraciones de la androgenización y ginecomastia en la época de la pubertad. El retraso en el desarrollo y las discapacidades para el aprendizaje pueden ser manifestaciones adicionales. En una etapa ulterior, las características eunucoides o la infertilidad llevan al diagnóstico. Los testículos son pequeños y firmes (longitud mediana de 2.5 cm [4 ml de volumen]; casi siempre <3.5 cm [12 ml]) y es típico que parezcan inapropiadamente pequeños para el grado de androgenización. Por lo general no se requiere biopsias, pero revela la hialinización de los túbulos seminíferos y la azoospermia. Otras manifestaciones clínicas del síndrome de Klinefelter se enumeran en el cuadro 328-1. Las concentraciones plasmáticas de hormona folículoestimulante (*follicle stimulating hormone*, FSH) y de hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) aumentan en la mayoría de los pacientes con 47,XXY (90 y 80%, respectivamente) y la testosterona plasmática está reducida (50 a 75%), lo cual refleja la insuficiencia gonadal primaria. El nivel de estradiol suele ser alto en virtud de la estimulación crónica de las células de Leydig por la LH y a causa de la aromatización de androstenediona por el tejido adiposo; el incremento de la razón estradiol/testosterona produce ginecomastia. Los pacientes con formas mosaico del síndrome de Klinefelter tienen manifestaciones clínicas menos graves, testículos más grandes y a veces logran la fertilidad.

Tratamiento

La ginecomastia deformante se tratará mediante reducción quirúrgica. La suplementación con andrógenos (cap. 325) mejora la virilización, la libido, la energía y la mineralización ósea de los varones subandrogenizados, pero puede agravar la ginecomastia. Se ha logrado la fertilidad utilizando la fecundación *in vitro* en varones con oligospermia o con inyección intracitoplásmica de semen cuando pueden recuperarse espermátides de la biopsia testicular. Sin embargo, es necesario considerar el riesgo de transmisión de esta anormalidad cromosómica y es conveniente la detección previa a la implantación.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16131585]

Síndrome de turner (disgenesia gonadal) (45,X Y variantes de mosaico)

Fisiopatología

Alrededor de 50% de los individuos con síndrome de Turner (*Turner syndrome*, TS) poseen un cariotipo 45,X, una cuarta parte tienen mosaicismo 46,XX/45,X y los restantes presentan anormalidades estructurales del cromosoma X, como fragmentos de X, isocromosomas o anillos. Las manifestaciones clínicas del síndrome de Turner se deben a la haploinsuficiencia de múltiples genes del cromosoma X (p. ej., homeocaja de estatura corta [*Short Stature Homeobox*, SHOX]). Sin embargo, los genes grabados también pueden resultar afectados cuando el X heredado tiene diferentes orígenes paternos.

Manifestaciones clínicas

El síndrome de Turner se caracteriza por gónadas estriadas bilaterales, amenorrea primaria, estatura corta y múltiples anomalías congénitas en mujeres fenotípicas. Afecta a cerca de una de 2 500 mujeres y se diagnostica a diferentes edades, lo cual depende de las manifestaciones clínicas dominantes (cuadro 328-1). En la etapa prenatal, suele establecerse de manera incidental un diagnóstico de síndrome de Turner tras el muestreo de vellosidades coriónicas o tras la amniocentesis por razones no relacionadas, como una edad materna avanzada. Entre los datos característicos en la ecografía prenatal están un aumento en la translucidez de la nuca y una reducción del crecimiento fetal. Se considerará el diagnóstico posnatal de síndrome de Turner en recién nacidas o lactantes con linfedema, pliegues en la nuca, implantación baja de la línea del pelo o defectos cardíacos del lado izquierdo, así como en niñas con una falla de crecimiento inexplicable o retraso de la pubertad. Si bien un desarrollo espontáneo limitado durante la pubertad ocurre hasta en 30% de las niñas con síndrome de Turner (10%, 45,X; 30 a 40%, 45,X/46,XY) y cerca de 2% llegan a la menarquia, la generalidad de las mujeres con el síndrome de Turner desarrollan una insuficiencia ovárica completa. Por tanto, se considerará este diagnóstico en todas las mujeres que presentan amenorrea primaria o secundaria y elevación en los niveles de gonadotropinas.

Tratamiento

El tratamiento de niñas y mujeres con síndrome de Turner requiere un plan multidisciplinario, debido a la variedad de órganos y sistemas que pueden resultar afectados. Se llevará a cabo una evaluación cardíaca y renal detallada al momento del diagnóstico. Las pacientes con defectos cardíacos congénitos (*congenital heart defects*, CHD) (30%) (válvula aórtica bicuspídea, 30 a 50%; coartación de la aorta, 30%; dilatación de la raíz aórtica, 5%) requieren control a largo plazo por un cardiólogo experto, profilaxis con antibióticos para procedimientos dentales o quirúrgicos e imágenes seriadas de las dimensiones de la raíz aórtica, ya que puede ocurrir una dilatación progresiva de esta última. Las que sufren malformaciones renales y urinarias congénitas (30%) corren el riesgo de infecciones de las vías urinarias, hipertensión y nefrocalcinosis. La hipertensión puede presentarse independientemente de las malformaciones cardíacas y renales y se vigilará y tratará al igual que en otros pacientes con hipertensión esencial. El crecimiento del clítoris y otros datos de virilización sugieren la presencia de material cromosómico Y encubierto, translocado, y conlleva un mayor riesgo de gonadoblastoma, al parecer a causa de genes de cromosoma Y diferentes a *SRY*. Durante la infancia se llevará a cabo una valoración regular de función tiroidea, peso, dentición, audición, habla, visión y aspectos educacionales y se brindará asesoramiento sobre el crecimiento a largo plazo y cuestiones relacionadas con la fertilidad. Grupos de apoyo a estas pacientes se mantienen activos en todo el mundo.

El tratamiento de la estatura corta en niñas con síndrome de Turner sigue siendo un reto, ya que la estatura final en ausencia de tratamiento rara vez sobrepasa 150 cm. La hormona del crecimiento recombinante en dosis alta estimula la tasa de crecimiento en niñas con síndrome de Turner y se puede utilizar sola o combinada con dosis bajas del esteroide anabólico no aromatizable oxandrolona (hasta 0.05 mg/kg/día) en la niña mayor (más de ocho años). Sin embargo, los incrementos finales en la estatura suelen ser modestos (5 a 10 cm) y puede resultar beneficiosa la individualización de los regímenes terapéuticos en función de la respuesta. Las niñas con datos de insuficiencia gonadal requieren restitución de estrógenos para inducir al desarrollo de la mama y del útero, para apoyar el crecimiento y para mantener la mineralización ósea. El tratamiento con estrógenos en dosis bajas (cerca de una sexta parte de la dosis de la mujer adulta, 2 a 5 μg/día de etinilestradiol) se inicia entre los 12 y los 14 años de edad y se aumenta gradualmente para inducir la

feminización en un periodo de dos a tres años. Más tarde se añaden progestágenos para regular las hemorragias por supresión y algunas mujeres con síndrome de Turner en la actualidad logran embarazos exitosos después de la donación de óvulos y fecundación *in vitro*. El control a largo plazo de las mujeres con síndrome de Turner implica la vigilancia cuidadosa de la reposición de hormonas sexuales y la función reproductora, mineralización ósea, función cardíaca y dimensiones de la raíz aórtica, presión arterial, peso y tolerancia a la glucosa, perfiles hepáticos y de lípidos, función tiroidea y capacidad auditiva.

Disgenesia gonadal mixta (46,XY/45,X)

La disgenesia gonadal mixta típicamente es resultado del mosaicismo 46,XY/45,X. El fenotipo de los pacientes con este trastorno varía en grado considerable, lo que depende de la proporción y distribución de las células 46,XY. Si bien algunos tienen un fenotipo predominantemente femenino con características somáticas del síndrome de Turner, gónadas estriadas y estructuras müllerianas, otros individuos 46,XY/45,X tienen un fenotipo masculino y testículos y el diagnóstico se establece de manera incidental después de la amniocentesis o durante la investigación de la infertilidad. En la práctica, la mayoría de los niños que acuden al médico tienen genitales ambiguos y características somáticas variables. Suele escogerse un sexo de crianza femenino (60%) cuando es deficiente el desarrollo fálico, hay estructuras uterinas y el potencial para la estatura es limitado. Sin embargo, está indicada la gonadectomía para evitar una mayor secreción de andrógenos y prevenir el desarrollo de gonadoblastoma (hasta 25%). Los individuos criados como varones requieren cirugía reconstructiva por hipospadias y para extirpar las estrías gonadales. Pueden preservarse los testículos escrotales, pero requieren exploraciones periódicas por si desarrollan un tumor. La biopsia para descartar el carcinoma *in situ* es recomendable en la adolescencia y puede requerirse la suplementación con testosterona para la virilización en la pubertad.

Hermafroditismo verdadero (46,XY/46,XX)

El hermafroditismo verdadero (*true hermaphroditism*, TH) ocurre cuando en un individuo se encuentran un ovario y testículo, o un ovotestículo. Por razones no esclarecidas, la asimetría gonadal muy a menudo se presenta con un testículo en el lado derecho y un ovario en el izquierdo. El hermafroditismo verdadero debido a mosaicismo 46,XY/46,XX es raro y tiene un fenotipo variable que depende de la proporción de cada línea celular.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de sexo gonadal y fenotípico

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con trastornos del sexo gonadal y fenotípico se dividen en subvirilización de varones 46,XY o virilización inapropiada de mujeres 46,XX. Estos trastornos comprenden una gama de fenotipos que fluctúan desde la "reversión de sexos" completa (p. ej., mujeres fenotípicas 46,XY o varones 46,XX) hasta los genitales ambiguos.

Varones subvirilizados (46,XY) (seudohermafroditismo masculino)

La subvirilización del varón (46,XY) refleja defectos en la producción o acción de los andrógenos. Puede deberse a trastornos en el desarrollo del testículo, defectos en la síntesis de andrógenos o resistencia a la testosterona y a la dihidrotestosterona (cuadro 328-2).

Cuadro 328-2. Trastornos que producen subvirilización en varones cariotípicos (46,XY)

Trastornos en el desarrollo de los testículos
Hermafroditismo verdadero (46,XY)
Disgenesia gonadal
Síndrome del testículo ausente
Trastornos en la síntesis de andrógenos
Mutaciones del receptor de LH
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Mutaciones de la proteína reguladora aguda esteroidógena
Deficiencia de la separación de la cadena lateral de colesterol (*CYP11A1*)
Deficiencia de deshidrogenasa 2 de 3β-hidroxiesteroide (*HSD3B2*)
Deficiencia de 17α-hidroxilasa/17,20-liasa (*CYP17*)
Deficiencia de deshidrogenasa 3 de 17β-hidroxiesteroide (*HSD17B3*)
Deficiencia de 5α-reductasa 2 (*SRD5A2*)
Sobreexpresión de aromatasa
Trastornos de la acción de los andrógenos
Síndrome de insensibilidad a los andrógenos

Defectos del cofactor del receptor de andrógenos
Otros trastornos del sistema reproductor masculino
Síndrome de conducto mülleriano persistente
Hipospadias aislado
Criptorquidia

Trastornos del desarrollo testicular

Disgenesia testicular

Los pacientes con *disgenesia gonadal pura* tienen estrías gonadales, estructuras müllerianas (originadas por la secreción insuficiente de MIS) y una falta completa de virilización. Los pacientes con *testículos disgenéticos* producen suficiente MIS para lograr la regresión del útero y, en ocasiones, suficiente testosterona para la virilización parcial. La disgenesia gonadal puede deberse a mutaciones o deleciones de genes promotores de testículo (*WT1, SF1, SRY, SOX9, DAX1, DHH, ATRX, ARX;* también loci *DMRT* y *SOX8*) o a la sobreexpresión de factores que alteran el desarrollo del testículo cuando son excesivos (*WNT4, DAX1*) (cuadro 328-3). Pueden presentarse manifestaciones clínicas concomitantes, lo que refleja los papeles funcionales adicionales de estos genes. Por ejemplo, ocurre disfunción renal en pacientes con mutaciones específicas en *WT1* (síndromes de Denys-Drash y Frasier), se presenta insuficiencia suprarrenal primaria con las mutaciones de *SF1*, y las anormalidades graves del cartílago (displasia campomélica) constituyen la manifestación clínica predominante de las mutaciones de *SOX9*. Los testículos disgenéticos habrán de extirparse para evitar la transformación maligna y se pueden utilizar estrógenos para inducir las características sexuales secundarias en individuos 46,XY criados como mujeres. El *síndrome del testículo ausente (desvaneciente)* refleja la regresión del testículo durante el desarrollo. Se desconocen sus causas, pero la ausencia de estructuras müllerianas indica una secreción adecuada de MIS *in utero*. La regresión testicular temprana ocasiona alteraciones de la virilización. Los individuos criados como mujeres deberán recibir restitución de estrógenos en la pubertad. Con mayor frecuencia, la regresión tardía produce un varón por lo demás normal, pero con anorquia. A estos individuos se les pueden ofrecer prótesis testiculares y recibirán restitución de andrógeno durante la adolescencia.

Cuadro 328-3. Causas genéticas de subvirilización de varones cariotípicos (46,XY)

Gen	Herencia	Gónadas	Útero	Genitales externos	Manifestaciones asociadas
TRASTORNOS DEL DESARROLLO TESTICULAR					
WTI	AD	Testículo disgenético	+/−	Femeninos o ambiguos	Tumor de Wilms, anormalidades renales, tumores gonadales (WAGR, síndromes de Denys-Drash y Frasier)
SF1	AR/AD	Testículo disgenético	+	Femeninos o ambiguos	Insuficiencia suprarrenal primaria
SRY	Y	Testículo u ovario disgenético	+/−	Femeninos o ambiguos	
SOX9	AD	Testículo u ovario disgenético	+/−	Femeninos o ambiguos	Displasia campomélica
DHH	AR	Testículo/estría	+	Femeninos	Neuropatía minifascicular
ATRX	X	Testículo disgenético	−	Femeninos o ambiguos	Talasemia alfa, retraso del desarrollo
ARX	X	Testículo disgenético	−	Masculinos o ambiguos	Retraso mental; lisencefalia ligada a X
DAX1	dupXp21	Testículo u ovario disgenético	+/−	Femeninos o ambiguos	
WNT4	dup1p35	Testículo disgenético	+	Ambiguos	
TRASTORNOS DE LA SÍNTESIS DE ANDRÓGENOS					
LHR	AR	Testículo	−	Femeninos, ambiguos o micropene	Hipoplasia de células de Leydig
DHCR7	AR	Testículo	−	Variable	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: facies burda, sindactilia del segundo y el tercer dedos del pie, incapacidad para medrar, retraso del desarrollo, anormalidades cardíacas y viscerales
STAR	AR	Testículo	−	Femeninos	Hiperplasia suprarrenal lipoide congénita (insuficiencia suprarrenal primaria)

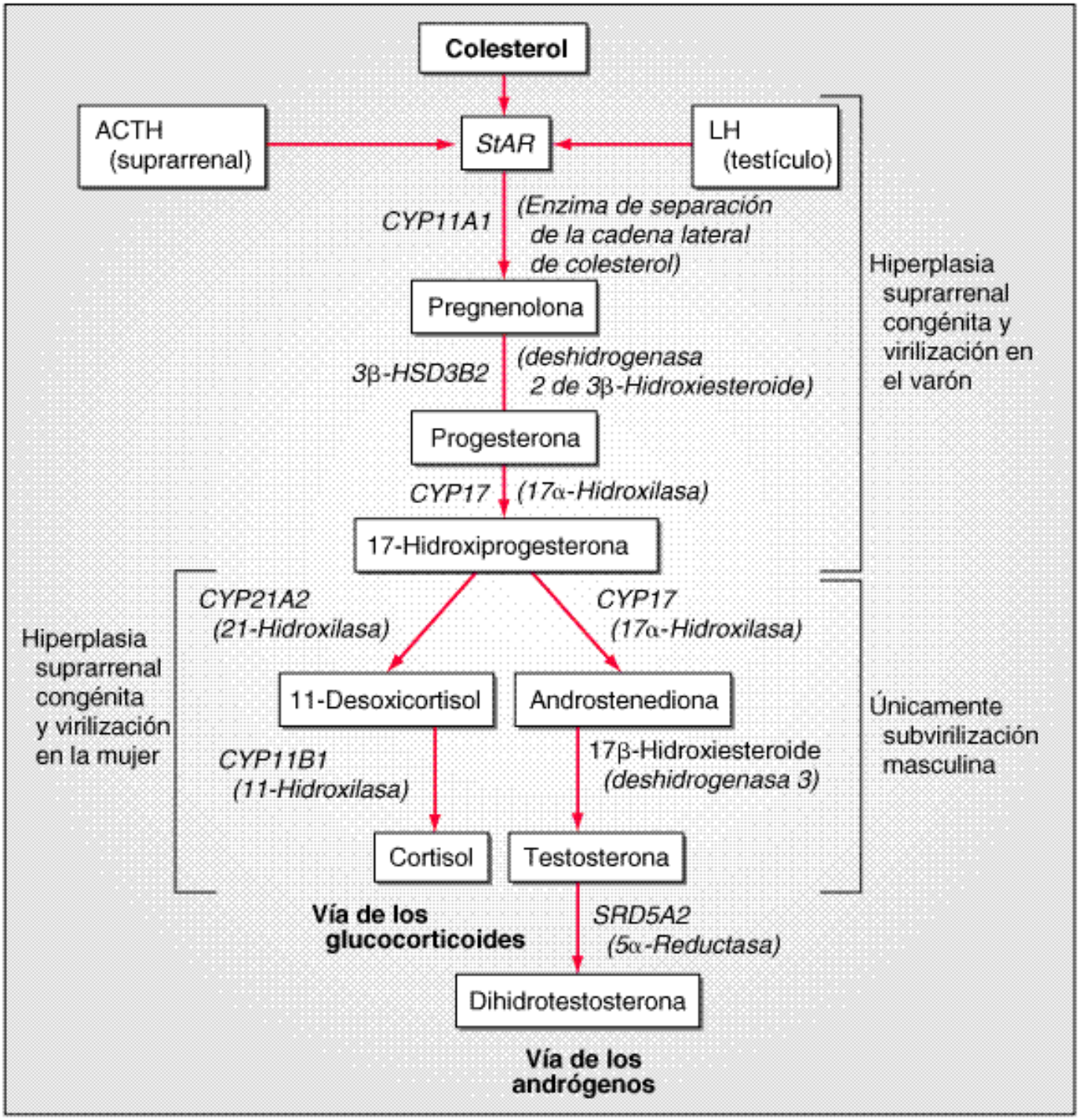
CYP11A1	AR	Testículo	–	Ambiguos	Hiperplasia suprarrenal lipoide congénita (insuficiencia suprarrenal primaria)
HSD3B2	AR	Testículo	–	Ambiguos	CAH, insuficiencia suprarrenal primaria, virilización parcial debida a ↑ DHEA
CYP17	AR	Testículo	–	Femeninos o ambiguos	CAH, hipertensión debida a ↑ corticosterona y 11-desoxicorticosterona
HSD17B3	AR	Testículo	–	Femeninos o ambiguos	Virilización parcial en la pubertad, ↑ razón androstenediona:testosterona
SRD5A2	AR	Testículo	–	Ambiguos	Virilización parcial en la pubertad, ↑ razón testosterona: dihidrotestosterona
TRASTORNOS DE LA ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS					
Receptor de andrógenos	X	Testículo	–	Femeninos, ambiguos, micropene o masculinos normales	Espectro fenotípico por síndrome de insensibilidad a los andrógenos completa (genitales externos femeninos) e insensibilidad parcial a los andrógenos (ambiguos) hasta genitales masculinos normales e infertilidad

Nota: AR, autosómico recesivo; AD, autosómico dominante; *WTI*, gen 1 relacionado con tumor de Wilms; WAGR, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental (*Wilm's tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation*); *SF1*, factor esteroidógeno 1 (*steroidogenic factor 1*); *SRY*, gen relacionado con el sexo en el cromosoma Y (*sex-related gene on the Y chromosome*); *SOX9*, gen 9 de caja HMG relacionado con *SRY*; *DHH*, puerco espín del desierto (*desert hedgehog*); *ATRX*, talasemia alfa, retraso mental en el X (*alpha-thalassemia, mental retardation on the X*); *ARX*, homeocaja relacionada sin arista, ligada a X (*aristaless related homeobox, X-linked*); *DAX1*, reversión de sexos sensible a dosificación, hipoplasia congénita suprarrenal en el cromosoma X, gen 1; *WNT4*, sitio de integración del virus de tumor mamario del ratón tipo sin ala, 4 (*wingless-type mouse mammary tumor virus integration site, 4*); *LHR*, receptor de LH; *DHCR7*, esterol 7δ reductasa; *STAR*, proteína reguladora aguda esteroidógena (*steroidogenic acute regulatory protein*); *CYP11A1*, separación de la cadena lateral del colesterol por P450; *HSD3B2*, deshidrogenasa tipo 2 de 3β-hidroxiesteroide; *CYP17*, 17¤-hidroxilasa y 17,20-liasa; *HSD17B3*, deshidrogenasa tipo 3 de 17β-hidroxiesteroide; *CYP19*, aromatasa; *SRD5A2*, 5¤-reductasa tipo 2.

Trastornos en la síntesis de andrógenos

Los defectos en la vía que regula la síntesis de andrógenos (fig. 328-4) producen subvirilización del feto masculino (cuadro 328-3). La regresión mülleriana no se ve afectada, en virtud de que se preserva la función de la célula de Sertoli.

FIGURA 328-4.



Vías para la síntesis de glucocorticoides y andrógenos. Los defectos en *CYP21A2* y *CYP11B1* desvían a los precursores de los esteroides hacia la vía de los andrógenos y producen virilización de las mujeres 46,XX. La testosterona y la dihidrotestosterona son sintetizadas en las células de Leydig testiculares. Los defectos de las enzimas que intervienen en la síntesis de andrógenos producen subvirilización de varones 46,XY. StAR, proteína reguladora aguda esteroidógena. (Según *JD Wilson, JE Griffin*, en *E Braunwald et al. [eds.]*: Harrison's Principles of Internal Medicine, *15a ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001.*)

Receptor de LH

Las mutaciones en el receptor de LH producen hipoplasia de las células de Leydig y deficiencia de andrógenos. Los defectos en la síntesis o el funcionamiento del receptor de LH impiden la estimulación *in utero* de las células de Leydig por la hCG (gonadotropina coriónica humana [*human*

chorionic gonadotropin]), así como la estimulación de las células de Leydig en una etapa ulterior de la gestación y durante el período neonatal por la hormona luteinizante. Por consiguiente, la síntesis de testosterona y de dihidrotestosterona no basta para la virilización normal de los genitales internos y externos, lo cual ocasiona una gama de fenotipos que fluctúa desde la subvirilización completa hasta el micropene, en relación con la gravedad de la mutación.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Las mutaciones en los genes que regulan la captación y modificación del colesterol (*proteína reguladora aguda esteroidógena* [*steroidogenic acute regulatory protein*, StAR], *CYP11a*) afectan a la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal y originan la *hiperplasia suprarrenal lipoide congénita* (cap. 321). Los defectos en la *deshidrogenasa tipo 2 de 3β-hidroxiesteroide (HSD3B2)* también producen insuficiencia suprarrenal, pero la acumulación de la dihidroepiandrosterona (DHEA) tiene un efecto virilizante leve. Los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita consecutiva a *deficiencia de 17α-hidroxilasa (CYP17)* tienen subvirilización variable y desarrollan hipertensión debida a los potentes efectos de retención de sal propios de la corticosterona y la 11-desoxicorticosterona. Algunas mutaciones de *CYP17* alteran de manera selectiva la actividad de la 17,20 liasa, sin modificar la actividad de la 17α-hidroxilasa, lo cual origina la subvirilización sin exceso de mineralocorticoides e hipertensión.

Enzimas de la vía de los esteroides sexuales

Los defectos en la *deshidrogenasa tipo 3 de 17β-hidroxiesteroide (HSD17B3)* y *5α-reductasa tipo 2 (SRD5A2)* interfieren en la síntesis de testosterona y dihidrotestosterona, respectivamente (fig. 328-4). Estos trastornos se caracterizan por una masculinización mínima en la infancia, pero puede ocurrir cierto desarrollo fálico durante la adolescencia debido a la acción de otras isoenzimas. Los individuos con deficiencia de *5α-reductasa tipo 2* tienen estructuras de Wolff normales y no desarrollan tejido mamario. En algunas culturas, estas personas cambian sus patrones de conducta de género de mujer a varón en la pubertad, en virtud de que el aumento en los niveles de testosterona induce a la formación de masa muscular y otras características virilizantes. La crema de dihidrotestosterona puede mejorar el crecimiento fálico antes de la pubertad en pacientes desarrollados como varones. Los individuos criados como mujeres requieren gonadectomía, cirugía estética y restitución de estrógenos.

Trastornos de la acción de andrógenos

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos

Las mutaciones en el receptor de andrógenos (*androgen receptor*, AR) producen resistencia a la acción de estas hormonas (testosterona, DHT), llamada *síndrome de insensibilidad a los andrógenos* (*androgen insensitivity syndrome*, AIS). El AIS comprende una gama de trastornos y afecta por lo menos a uno de cada 100 000 varones cromosómicos. Dado que el receptor de andrógenos está ligado a X, sólo los varones son afectados y las portadoras maternas son fenotípicamente normales. Los individuos XY con *AIS completo (síndrome de feminización*

testicular) tienen un fenotipo femenino, desarrollo mamario normal, una vagina corta pero sin útero (en virtud de que la producción de MIS es normal), escaso vello púbico y axilar y orientación psicosexual femenina. Los niveles de gonadotropinas y testosterona pueden ser bajos, normales o altos, lo cual depende del grado de resistencia a los andrógenos y de la contribución de estradiol a la inhibición realimentaria del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. La mayoría de los pacientes presentan hernias inguinales (que contienen testículos) en la infancia o amenorrea primaria en la adultez. Suele realizarse gonadectomía, ya que hay un bajo riesgo de cáncer, y se prescribe restitución de estrógeno. La reconstrucción quirúrgica o la dilatación mecánica de la vagina permiten el coito. El *AIS parcial (síndrome de Reifenstein)* se debe a mutaciones menos graves del receptor de andrógenos. Los pacientes a menudo presentan en la lactancia hipospadias perineoescrotales, pequeños testículos criptorquídicos y ginecomastia al momento de la pubertad. Estos individuos desarrollados como varones requieren reparación del hipospadias en la infancia y reducción de la mama en la adolescencia. Los andrógenos suplementarios rara vez mejoran en grado importante la virilización, por cuanto ya están altos los niveles de andrógenos endógenos. Los pacientes con una subvirilización más grave presentan crecimiento del clítoris y fusión de los labios y pueden desarrollarse como mujeres. El tratamiento quirúrgico y la atención psicosexual de estos dos grupos de pacientes son complejos y requieren la participación activa de los padres y del propio paciente durante las etapas apropiadas del desarrollo. También se han descrito *azoospermia* e infertilidad de factor masculino vinculadas a mutaciones con pérdida leve de función del receptor de andrógenos. La expansión repetida de trinucleótidos (CAG), desde una media de 22 repeticiones hasta más de 40 repeticiones, en una región muy polimorfa del receptor de andrógeno guarda relación con atrofia muscular espinal y bulbar (llamada también enfermedad de Kennedy). Estos pacientes muestran signos de insensibilidad parcial a los andrógenos durante la adolescencia o la edad adulta (p. ej., ginecomastia).

Otros trastornos que afectan a los varones (46,XY)

El *síndrome del conducto mülleriano persistente* es la presentación de un útero en un varón por lo demás normal. Este trastorno puede deberse a mutaciones en AMH o su receptor (AMHR2). Se puede extirpar el útero, pero debe evitarse el daño a los vasos deferentes. Ocurre *hipospadias aislado* en casi uno de cada 200 varones y se trata mediante la reparación quirúrgica. La mayor parte de los casos son idiopáticos, si bien el dato de hipospadias penoescrotal y criptorquidia bilateral hacen necesaria la investigación de un trastorno genético subyacente (p. ej., defectos de la acción de la testosterona). La *criptorquidia* (unilateral) afecta hasta 3% de los niños al nacimiento. La orquiopexia se considerará cuando el testículo no haya descendido en las primeras etapas de la infancia. La criptorquidia bilateral ocurre con menos frecuencia y despertará la sospecha de una deficiencia de gonadotropinas o de un trastorno del desarrollo sexual. Un subgrupo de pacientes con criptorquidia tiene mutaciones en el gen semejante a la insulina 3 (*insulin-like 3*, INSL3) o en su receptor LGR8 (llamado también *GREAT*), el cual sirve de mediador en el descenso testicular normal.

Mujeres virilizadas (46,XX) (seudohermafroditismo femenino)

La virilización inapropiada de las mujeres puede presentarse cuando la gónada (ovario) contiene material testicular secretor de andrógenos o después de una exposición a estas hormonas (cuadro 328-4).

Cuadro 328-4. Trastornos que producen virilización en mujeres cariotípicas (46,XX)

Transdiferenciación ovárica
Hermafroditismo verdadero (46,XX)
Varón XX
Aumento de la síntesis de andrógenos
Deficiencia de deshidrogenasa 2 de 3β-hidroxiesteroide (*HSD3B2*)
Deficiencia de 21-hidroxilasa (*CYP21A2*)
Deficiencia de 11β-hidroxilasa (*CYP11B1*)
Deficiencia de aromatasa (*CYP19*)
Mutación del receptor de glucocorticoides
Aumento en la exposición a andrógenos
Tumores virilizantes maternos (p. ej., luteomas del embarazo)
Fármacos androgénicos
Trastornos no virilizantes del sistema reproductor femenino
Disgenesia ovárica
Agenesia mülleriana
Agenesia vaginal

Transdiferenciación gonadal

El tejido testicular puede desarrollarse en hermafroditas 46,XX verdaderos y en varones 46,XX con una translocación de *SRY* o duplicación de *SOX9* (cuadro 328-5).

Cuadro 328-5. Causas genéticas de virilización de mujeres cariotípicas (46, XX)

Gen	Herencia	Gónadas	Útero	Genitales externos	Características asociadas
TRANSDIFERENCIACIÓN OVÁRICA					
SRY	Translocación	Testículo u ovotestículo	–	Masculinos o ambiguos	
SOX9	dup17q24	Desconocida	–	Masculinos o ambiguos	
AUMENTO DE LA SÍNTESIS DE ANDRÓGENOS					
HSD3B2	AR	Ovario	+	Ambiguos	CAH, insuficiencia suprarrenal primaria, virilización parcial debida a ↑ DHEA
CYP21A2	AR	Ovario	+	Ambiguos	CAH, espectro fenotípico de formas con pérdida de sal graves vinculadas a insuficiencia suprarrenal hasta formas virilizantes simples con función suprarrenal compensada, ↑ 17-hidroxiprogesterona
CYP11B1	AR	Ovario	+	Ambiguos	CAH, hipertensión debida a ↑ 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona
CYP19	AR	Ovario	+	Ambiguos	Virilización materna durante el embarazo, ausencia de desarrollo de la mama en la pubertad
Receptor de glucocorticoides	AR	Ovario	+	Ambiguos	↑ ACTH, 17-hidroxiprogesterona y cortisol; falla en la supresión con dexametasona

Nota: AR, autosómica recesiva; *SRY*, gen relacionado con el sexo en el cromosoma Y; *SOX9*, gen 9 de caja HMG relacionado con *SRY*; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; *HSD3B2*, deshidrogenasa tipo 2 de 3β-hidroxiesteroide; *CYP21A2*, 21-hidroxilasa; *CYP11B1*, 11β-hidroxilasa; *CYP19*, aromatasa: ACTH, adrenocorticotropina.

Aumento en la exposición a andrógenos

Deficiencia de 21-hidroxilasa

La *forma clásica* de la deficiencia de 21-hidroxilasa tiene una frecuencia de entre uno por cada 5 000 y 15 000 y es la causa más frecuente de virilización en mujeres 46,XX cromosómicas (cuadro 328-5; cap. 321). Las personas afectadas son homocigotas o heterocigotas compuestas para

mutaciones graves de la enzima 21-hidroxilasa (*CYP21A2*). Esta mutación produce un bloqueo de la síntesis suprarrenal de glucocorticoides y mineralocorticoides, aumentando la 17-hidroxiprogesterona y desviando los precursores esteroides hacia la vía de la síntesis de andrógenos (fig. 328-4). La insuficiencia de glucocorticoides produce una elevación compensadora de la adrenocorticotropina (*adrenocorticotropic hormone,* ACTH), con las consiguientes hiperplasia suprarrenal y síntesis adicional de precursores de esteroides proximales al bloqueo enzimático. La mayor síntesis de andrógenos *in utero* ocasiona virilización del feto femenino. Se observan genitales ambiguos al nacimiento, con grados variables de crecimiento del clítoris y fusión de los labios. Los lactantes con la forma *eliminadora de sal* de la deficiencia de 21-hidroxilasa desarrollan insuficiencia suprarrenal primaria en las primeras semanas de vida. Por consiguiente, se considerará un diagnóstico de deficiencia de 21-hidroxilasa, en todo lactante con genitales ambiguos; una crisis de eliminación de sal es una complicación que puede ser fatal. Los varones con este síndrome no tienen anormalidades genitales al nacimiento pero también son susceptibles a la insuficiencia suprarrenal y a las crisis de pérdida de sal. Si no se tratan, los varones sufren virilización prematura (seudopubertad) debida a los mayores niveles de andrógenos durante la infancia. Las mujeres con la forma *virilizante simple clásica* de este trastorno también presentan ambigüedad genital, pero no desarrollan pérdida de sal.

El diagnóstico de la deficiencia clásica de 21-hidroxilasa se establece mediante pruebas de detección neonatal para identificar el ascenso de la 17-hidroxiprogesterona en algunos centros, que está muy alta en la mayor parte de los casos. En los adultos, la estimulación con ACTH (0.25 mg de cosintropina IV), aunada a la determinación de 17-hidroxiprogesterona a los 0 y 30 min puede resultar útil para detectar la deficiencia no típica de 21-hidroxilasa y los heterocigotos (cap. 321).

Tratamiento

Es necesario administrar glucocorticoides para corregir la insuficiencia de cortisol y suprimir la estimulación de ACTH, evitando con ello una mayor virilización, la maduración esquelética rápida y el desarrollo de ovarios poliquísticos. Es típico que se utilice hidrocortisona (10 a 20 mg/m^2/día en dosis divididas) con la meta de suprimir la 17-hidroxiprogesterona a <1 000 ng/100 ml. Sin embargo, es difícil suprimir por entero la producción de andrógenos sin utilizar un tratamiento con glucocorticoides excesivo, lo cual puede alterar el crecimiento y predisponer a la obesidad. Los adolescentes de mayor edad y los adultos suelen ser tratados con dexametasona por la noche para lograr una supresión más completa de la ACTH. En casos muy graves, se ha recomendado la suprarrenalectomía, pero conlleva los riesgos de la cirugía mayor y de la insuficiencia suprarrenal total. Los trastornos que conllevan pérdida de sal se tratan mediante la restitución de mineralocorticoides. Los lactantes por lo general requieren suplementos de sal hasta el primer año de vida. Se utilizan la actividad de la renina plasmática y los electrólitos para vigilar la restitución de mineralocorticoides. Se están evaluando nuevos métodos terapéuticos, como los antiandrógenos y los inhibidores de la aromatasa (para bloquear el cierre epifisario prematuro). Los padres y los pacientes deberán tener presente la necesidad de mayores dosis de esteroides en caso de

enfermedad y los pacientes deberán portar sistemas de alerta médica.

Las niñas con virilización importante por lo general se someten a una reducción del clítoris (manteniendo el glande y la inervación) y reconstrucción vaginal, pero es cuestión de debate cuál es el momento óptimo para llevar a cabo estos procedimientos. Puede requerirse la revisión quirúrgica o la dilatación vaginal periódica en la adolescencia o en la adultez, y a veces son apropiados el apoyo psicológico a largo plazo y el asesoramiento psicosexual.

Se ha demostrado que el tratamiento prenatal de la deficiencia de 21-hidroxilasa mediante la administración de dexametasona a las gestantes reduce el grado de virilización de los fetos femeninos afectados. Sin embargo, el tratamiento de la madre y el feto deben iniciarse antes de las nueve semanas de gestación y en condiciones ideales, antes de las seis a siete semanas; todavía se están evaluando los efectos a largo plazo.

Otras causas

También puede ocurrir una mayor síntesis de andrógeno en la hiperplasia suprarrenal congénita (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH) debida a defectos de la *11β-hidroxilasa (CYP11B1)* y de la *3β-hidroxiesteroide hidrogenasa tipo 2 (HSD3B2)*, así como en las mutaciones de los genes que codifican la síntesis de *aromatasa (CYP19)* y el receptor de glucocorticoides. Puede haber una mayor exposición a los andrógenos *in utero* con los tumores virilizantes maternos y con la ingestión de compuestos androgénicos.

Otros trastornos que afectan a las mujeres (46,XX)

La *ausencia congénita de la vagina* ocurre vinculada a *agenesia mülleriana* o *hipoplasia* como parte del síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. Este diagnóstico se considerará en mujeres por lo demás fenotípicamente normales que tienen amenorrea primaria. Otras manifestaciones concomitantes más raras incluyen anormalidades renales (agenesia) y de la región cervical.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Reconocimientos

Agradecemos a JD Wilson y JE Griffin, los autores de este capítulo en la 15ª edición de la obra de Harrison, sus contribuciones respectivas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Achermann JC et al: Genetic causes of human reproductive disease. J Clin Endocrinol Metab 87:2447, 2002 [PMID: 12050198]

Ahmed SF, Hughes IA: The genetics of male undermasculinization. Clin Endocrinol 56:1, 2002 [PMID: 11849240]

Amory JK et al: Klinefelter's syndrome. Lancet 356:333, 2000 [PMID: 11071204]

Bouvattier C et al: Postnatal changes of T, LH and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. J Clin Endocrinol Metab 87:29, 2002 [PMID: 11788616]

Elsheikh M et al: Turner's syndrome in adulthood. Endocr Rev 23:120, 2002 [PMID: 11844747]

Koopman P: The genetics and biology of vertebrate sex determination. Cell 105:843, 2001 [PMID: 11439180]

Muller J et al: Management of males with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. Horm Res 52:11, 1999 [PMID: 10640893]

Saenger P et al: Recommendations for the diagnosis and management of Turner Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 86:3061, 2001 [PMID: 11443168]

Telvi L et al: 45,X/46,XY mosaicism: Report of 27 cases. Pediatrics 104:304, 1999 [PMID: 10429013]

Tilmann C, Capel B: Cellular and molecular pathways regulating mammalian sex determination. Recent Prog Horm Res 57:1, 2002 [PMID: 12017538]

White PC, Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 21:245, 2000 [PMID: 10857554]

Wisniewski AB et al: Complete androgen insensitivity syndrome: Long-term medical, surgical, and psychological outcome. J Clin Endocrinol Metab 85:2664, 2000 [PMID: 10946863]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores endocrinos del sistema gastrointestinal y el páncreas: introducción

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales (*neuroendocrine tumors*, NET) derivan del sistema neuroendocrino difuso del tubo digestivo, que consta de células productoras de aminas y ácido con diferentes perfiles hormonales, dependiendo del sitio de origen. Los tumores que producen pueden dividirse por lo general en carcinoides y tumores endocrinos pancreáticos (*pancreatic endocrine tumors*, PET). Estos tumores se clasificaron originalmente como APUDomas (término para designar tumores caracterizados por su captación y descarboxilación de precursores de aminas [a*mine* p*recursor* u*ptake and* d*ecarboxylation*]), al igual que los feocromocitomas, los melanomas y los carcinomas tiroideos medulares, por compartir determinados rasgos citoquímicos, así como diversas características patológicas, biológicas y moleculares (cuadro 329-1). Se creyó que los APUDomas tenían un origen embrionario similar al de las células de la cresta neural, pero las células secretoras de péptidos no son de origen neuroectodérmico.

Cuadro 329-1. Características generales de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales (carcinoides, tumores endocrinos pancreáticos [PET])

I. Comparten los marcadores generales de las células neuroendocrinas
A. La cromogranina (A, B, C) es una proteína soluble monomérica y ácida que se encuentra en grandes gránulos secretorios; la cromogranina A es la que se utiliza más ampliamente
B. La enolasa específica de neuronas es el dímero ϒ-ϒ de la enzima enolasa y es un marcador citosólico de diferenciación neuroendocrina
C. La sinaptofisina es una glucoproteína integral de la membrana con peso molecular de 38 000 que se encuentra en vesículas pequeñas en las neuronas y los tumores neuroendocrinos
II. Similitudes patológicas
A. Todos son APUDomas que muestran captación y descarboxilación de precursores de aminas
B. Desde el punto de vista ultraestructural, tienen gránulos secretorios de núcleo denso (>80 nm)
C. En el examen histológico muestran un aspecto similar, con pocas mitosis y núcleos uniformes
D. A menudo se sintetizan múltiples péptidos/aminas que pueden detectarse con medios inmunocitoquímicos, pero que pueden no secretarse
E. La presencia o ausencia de síndrome clínico o el tipo no puede pronosticarse con estudios inmunocitoquímicos

F. Las clasificaciones histológicas no predicen el comportamiento biológico; sólo la invasión de las metástasis establece el carácter maligno
III. Similitudes de comportamiento biológico
A. Por lo general de crecimiento lento, pero una proporción de ellos son enérgicos
B. Secretan péptidos/aminas biológicamente activos, que pueden producir síntomas clínicos
C. Por lo general tienen altas densidades de receptores de somatostatina, que se utilizan tanto para su localización como para el tratamiento
IV. Similitudes/diferencias en cuanto a anomalías moleculares
A. Similitudes
1. Raras: alteraciones de los oncogenes comunes (*ras, jun, fos,* etc.)
2. Raras: alteraciones de los genes supresores tumorales comunes (p53, retinoblastoma)
3. Alteraciones del locus del gen de la MEN-1 (11q13) y $p16^{INK4a}$ (9p21) en algunos casos (10 a 30%)
B. Diferencias
1. PET: pérdida de 3p (8-47%), 3q (8-41%), 11q (21-62%), 6q (18-68%); ganancias en 17q (10-55%), 7q (16-68%)
2. Carcinoides: pérdida de 18q (38-67%) >18p (33-43%) >9p (21%); ganancias en 17q, 19p (57%)

Nota: MEN, neoplasia endocrina múltiple; PET, tumores endocrinos pancreáticos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Clasificación, anatomía patológica y biología tumoral de los NET

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales constan de láminas uniformes de células redondas y pequeñas con núcleos uniformes; las mitosis son raras. Pueden identificarse de manera aproximada en las histologías de rutina; sin embargo, estos tumores se reconocen principalmente por sus patrones de tinción histológica en virtud de las proteínas celulares que comparten. Históricamente se utilizó la tinción de plata, y los tumores se clasificaron en aquéllos que mostraban una reacción argentafín, si captaban y reducían la plata, y en argirófilos, si no la reducían. En la actualidad se utiliza la localización inmunocitoquímica de las cromograninas (A, B, C), la enolasa específica de las neuronas o la sinaptofisina, todas ellas marcadores de las células neuroendocrinas (cuadro 329-1). La cromogranina A es la que más ampliamente se utiliza.

Desde el punto de vista ultraestructural, estos tumores poseen gránulos neurosecretorios densos al paso de electrones y a menudo contienen pequeñas vesículas claras que corresponden a vesículas sinápticas de neuronas. Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales sintetizan múltiples péptidos, factores de crecimiento y aminas bioactivas que pueden secretarse en forma ectópica y dar origen a un síndrome clínico específico (cuadro 329-2). Para el diagnóstico del síndrome específico son necesarias las manifestaciones clínicas de la enfermedad y no es posible establecer tal diagnóstico con base en los resultados de la inmunocitoquímica únicamente. No es posible pronosticar la presencia o ausencia de un síndrome clínico específico a partir de los datos inmunocitoquímicos (cuadro 329-1). Por otra parte, los patólogos no pueden distinguir entre los tumores neuroendocrinos gastrointestinales benignos y malignos, a menos que haya metástasis o invasión.

Cuadro 329-2. Síndromes de tumores neuroendocrinos gastrointestinales

Nombre	Péptido (s) secretado (s) con actividad biológica	Incidencias Nuevos casos/10^6 Población/año	Sitio del tumor	Malignos, %	Relacionados con MEN-1, %	Síntomas/signos principales
I. SÍNDROME FUNCIONAL ESPECÍFICO ESTABLECIDO						
Tumor carcinoide						
Síndrome carcinoide	Serotonina, posiblemente taquicininas, motilina, prostaglandinas	0.5-2	Intestino medio (75-87%)	95-100	Raros	Diarrea (32-84%)
			Intestino anterior (2-33%)			Sofocos (63-75%)
			Intestino caudal (1-8%)			Dolor (10-34%)
			Desconocido (2-15%)			Asma (4-18%)

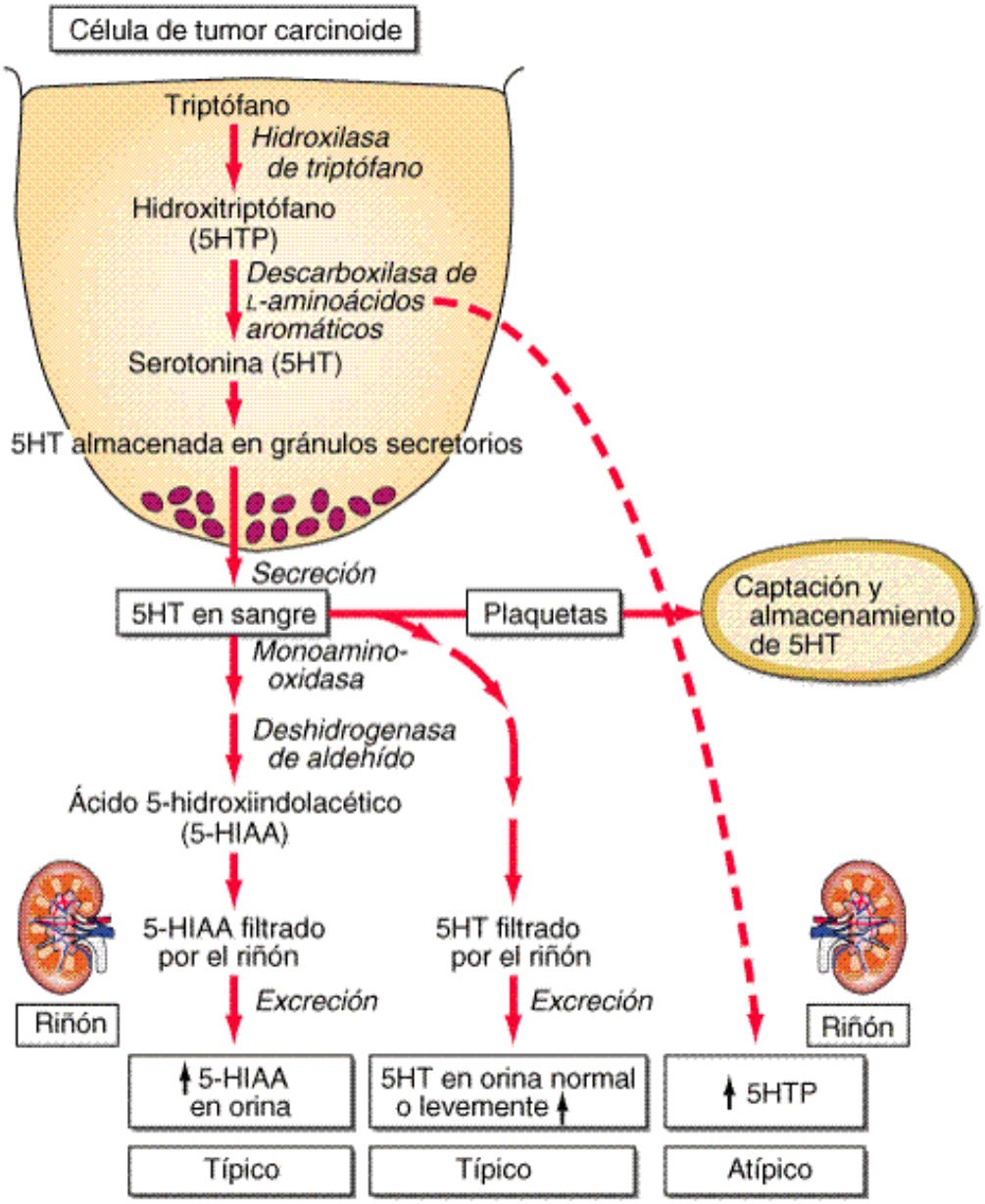
						Cardiopatía (11-41%)
Tumor endocrino pancreático						
Síndrome de Zollinger-Ellison	Gastrina	0.5-1.5	Duodeno (70%)	60-90	20-25	Dolor (79-100%)
			Páncreas (25%)			Diarrea (30-75%)
			Otros sitios (5%)			Síntomas esofágicos (31-56%)
Insulinoma	Insulina	1-2	Páncreas (>99%)	<10	4-5	Síntomas hipoglucémicos (100%)
VIPoma (síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático, WDHA)	Péptido intestinal vasoactivo	0.05-0.2	Páncreas (90%, adultos)	40-70	6	Diarrea (90-100%)
			Otros (10%, neural, suprarrenal, periganglionar)			Hipocaliemia (80-100%)
						Deshidratación (83%)
Glucagonoma	Glucagon	0.01-0.1	Páncreas (100%)	50-80	1-20	Exantema (67-90%)
						Intolerancia a la glucosa (38-87%)
						Pérdida de peso (66-96%)
Somatostatinoma	Somatostatina	Raros	Páncreas (55%)	>70	45	Diabetes mellitus (63-90%)
			Duodeno/yeyuno (44%)			Colelitiasis (65-90%)
						Diarrea (35-90%)
GRFoma	Hormona liberadora de hormona del crecimiento	Desconocidos	Páncreas (30%)	>60	16	Acromegalia (100%)
			Pulmón (54%)			
			Yeyuno (7%)			
			Otros (13%)			
ACTHoma	ACTH	Raros	Páncreas (4-16%, todos los de Cushing ectópicos)	>95	Raro	Síndrome de Cushing (100%)

PET que produce síndrome carcinoide	¿Serotonina?, taquicininas	Raro (43 casos)	Páncreas (<1% todos los carcinoides)	60-88	Raro	Igual que el síndrome carcinoide anterior
PET que produce hipercalcemia	PTHrP, otros desconocidos	Raro	Páncreas (causa rara de hipercalcemia)	84	Raro	Dolor abdominal debido a metástasis hepáticas
II. POSIBLE SÍNDROME FUNCIONAL ESPECÍFICO						
PET secretor de calcitonina	Calcitonina	Raro	Páncreas (causa rara de hipercalcitonemia)	>80	16	Diarrea (50%)
PET secretor de renina	Renina	Raro	Páncreas	Desconocidos	No	Hipertensión
III. SIN SÍNDROME FUNCIONAL						
PPoma/no funcional	Ninguno	1-2	Páncreas (100%)	>60	18-44	Pérdida de peso (30-90%)
						Masa abdominal (10-30%)
						Dolor (30-95%)

Nota: MEN, neoplasia endocrina múltiple; VIPoma, tumor secretor de péptido intestinal vasoactivo; WDHA, síndrome de diarrea líquida, hipocaliemia y aclorhidria; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; PET, tumor endocrino pancreático; PTHrP, péptido relacionado con la hormona paratiroidea; PPoma, tumor secretor de polipéptido pancreático.

Los tumores carcinoides a menudo se clasifican de acuerdo con la zona anatómica donde se originan (es decir, intestino anterior, intestino medio, intestino caudal), ya que los tumores que se originan en las mismas zonas comparten manifestaciones funcionales, histoquímica y productos secretorios (cuadro 329-3). Los tumores del intestino anterior por lo general tienen un bajo contenido de serotonina (5HT), son argentafín-negativos pero argirofílicos, en ocasiones secretan hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) o 5-hidroxitriptófano (5HTP), causando un síndrome carcinoide atípico (fig. 329-1), suelen ser multihormonales y pueden producir metástasis óseas. Es raro que produzcan un síndrome clínico a causa de los productos secretados. Los carcinoides del intestino medio son argentafín-positivos, tienen un alto contenido de serotonina, muy a menudo producen el síndrome carcinoide típico cuando originan metástasis (cuadro 329-3, fig. 329-1), liberan serotonina y taquicininas (sustancia P, neuropéptido K, sustancia K), rara vez secretan 5HTP o ACTH y pocas veces producen metástasis óseas. Los carcinoides del intestino caudal (recto, colon transverso y descendente) son argentafín-negativos, a menudo argirófilos, rara vez contienen serotonina o producen el síndrome carcinoide (fig. 329-1, cuadro 329-3), rara vez secretan 5HT o ACTH, contienen múltiples péptidos y pueden producir metástasis óseas.

FIGURA 329-1.



Síntesis, secreción y metabolismo de la serotonina (5HT) en los pacientes con síndromes carcinoides típicos y atípicos. Abreviaturas: 5-HIAA, ácido 5-hidroxindolacético.

Cuadro 329-3. Localización, frecuencia de metástasis y relación con el síndrome carcinoide de los tumores carcinoides

	Sitio (% del total)	Frecuencia del metástasis	Frecuencia de síndrome carcinoide
Intestino anterior			
Esófago	<0.1	—	—
Estómago	4.6	10	9.5
Duodeno	2.0	—	3.4
Páncreas	0.7	71.9	20
Vesícula biliar	0.3	17.8	5
Bronquio, pulmón, tráquea	27.9	5.7	13
Intestino medio			
Yeyuno	1.8	58.4	9

Íleon	14.9		9
Divertículo de Meckel	0.5	—	13
Apéndice	4.8	38.8	<1
Colon	8.6	51	5
Hígado	0.4	32.2	—
Ovario	1.0	32	50
Testículo	<0.1	—	50
Intestino caudal			
Recto	13.6	3.9	—

Fuente: El sitio de la afección se obtuvo a partir de los datos de PAN-SEER (1973-1999), y la frecuencia de metástasis de los datos de SEER (1992-1999), comunicados por IM Modlin et al: Cáncer 97:934, 2003. La frecuencia de síndrome carcinoide proviene de 4 349 casos estudiados entre 1950 y 1971, comunicados por JD Godwin: Cáncer 36:560, 1975.

Los tumores endocrinos pancreáticos se clasifican en nueve síndromes funcionales específicos bien establecidos, dos posibles síndromes funcionales específicos (PET que secretan calcitonina o renina) y PET no funcionales (tumores secretores de polipéptido pancreático [*pancreatic polypeptide*, PP]; PPomas) (cuadro 329-2). Cada uno de los síndromes funcionales origina síntomas secundarios a la hormona específica liberada. En cambio, los tumores endocrinos pancreáticos no funcionales no liberan productos capaces de ocasionar un síndrome clínico específico. El calificativo de "no funcional" es equívoco en sentido estricto, puesto que a menudo secretan diversos péptidos (PP, cromogranina A, grelina, neurotensina); sin embargo, no producen ningún síndrome clínico específico. Los síntomas causados por los tumores endocrinos pancreáticos no funcionales se deben por completo al tumor en sí.

Los tumores carcinoides pueden presentarse casi en cualquier tejido gastrointestinal; sin embargo, en la actualidad, la mayor parte de ellos (70%) se originan en uno de tres sitios: bronquio, yeyuno-íleon o colon/recto (cuadro 329-3). En el pasado, los tumores carcinoides se presentaban con gran frecuencia en el apéndice (es decir, 40%); sin embargo, los bronquios y el pulmón, al igual que el intestino delgado, son en la actualidad los sitios más comunes. En general, el sistema gastrointestinal es el sitio más común de estos tumores carcinoides, con 64%, y el aparato respiratorio ocupa el segundo lugar, con 28 por ciento.

El término *tumor endocrino pancreático*, aunque se utiliza ampliamente y, por tanto, se ha conservado aquí, también es equívoco, puesto que estos tumores pueden presentarse casi por completo en el páncreas (insulinomas, glucagonomas, PET no funcionales, PET que producen hipercalcemia) o tanto en sitios pancreáticos como extrapancreáticos (gastrinomas, VIPomas [péptido intestinal vasoactivo] [*vasoactive intestinal peptide*, VIP], somatostatinomas, GRFomas [factor liberador de hormona de crecimiento] [*growth hormone-releasing factor*, GRF]). Los tumores endocrinos pancreáticos también se denominan *tumores de células de los islotes*; sin embargo, no se recomienda el uso de este término, ya que muchos no se originan en los islotes y pueden presentarse en sitios extrapancreáticos.

La frecuencia exacta de los tumores carcinoides o de los tumores endocrinos pancreáticos varía según se consideren únicamente los tumores sintomáticos o bien todos ellos. La frecuencia de carcinoides de alcance clínico es de 7 a 13 casos por millón de habitantes/año, mientras que la presencia de cualquier carcinoide maligno en la necropsia se detecta en 21 a 84 casos por millón de habitantes/año. Los tumores endocrinos pancreáticos de alcance clínico tienen una prevalencia de 10 casos por millón de habitantes, y los insulinomas, los gastrinomas y los tumores endocrinos pancreáticos no funcionales tienen una frecuencia de 0.5 a 2 casos por

millón de habitantes/año (cuadro 329-2). Los VIP o mas son dos a ocho veces menos comunes, los glucagonomas son 17 a 30 veces menos comunes y los somatostatinomas son los menos frecuentes. En estudios de necropsias, se encontraron tumores endocrinos pancreáticos en 0.5 a 1.5% de todos los casos. Sin embargo, se hallaron tumores funcionales en menos de uno de cada 1 000 casos.

Tanto los tumores carcinoides como los tumores endocrinos pancreáticos suelen mostrar un comportamiento maligno (cuadros 329-2 y 329-3). Con excepción de los insulinomas, de los que <10% son malignos, hasta 50 a 100% de los tumores endocrinos pancreáticos lo son. La fracción de tumores carcinoides que muestran comportamiento maligno varía en los diferentes sitios. Para los tres lugares más comunes de presentación, es muy variable la frecuencia de metástasis: yeyuno-íleon (58%) > pulmón/bronquio (6%) > recto (4%). Diversos factores influyen en la supervivencia y la agresividad del tumor (cuadro 329-4). La presencia de metástasis hepáticas es el factor de pronóstico individual más importante tanto para los tumores carcinoides como para los tumores endocrinos pancreáticos. Para la aparición de metástasis hepáticas reviste especial importancia el tamaño del tumor primario. En el caso de los carcinoides de intestino delgado, la causa más frecuente de síndrome carcinoide por metástasis hepáticas, se presentan metástasis en 15 a 25% de los casos cuando el diámetro del tumor es <1 cm, en 58 a 80% de los casos si el tamaño es de 1 a 2 cm, y en >75% de los casos si el tumor tiene un tamaño >2 cm. Se cuenta con datos similares para los gastrinomas y otros tumores endocrinos pancreáticos. La existencia de metástasis en los ganglios linfáticos, la profundidad de la invasión, diversas características histológicas (diferenciación, tasas de mitosis, índices de crecimiento) y la presencia de aneuploidia son todos factores importantes para el pronóstico respecto al desarrollo de metástasis (cuadro 329-4). En los pacientes con tumores carcinoides, otros factores que señalan un pronóstico desfavorable son el desarrollo de un síndrome carcinoide, la edad avanzada, el género masculino, la presentación sintomática del tumor o los aumentos de varios marcadores tumorales (ácido 5-hidroxiindolacético [*5-hydroxyindolacetic acid*, 5-HIAA], neuropéptido K, cromogranina A). En el caso de los tumores endocrinos pancreáticos o del gastrinoma, el PET mejor estudiado, el peor pronóstico guarda relación con el género femenino, la expresión excesiva del oncogén *Ha-Ras* o p53, la ausencia de neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de tipo 1 y los niveles más altos de diversos marcadores tumorales (es decir, cromogranina A, gastrinas).

Cuadro 329-4. Factores de pronóstico en los tumores neuroendocrinos

Tanto tumores carcinoides como PET
Presencia de metástasis hepáticas (p <0.001)
Magnitud de las metástasis hepáticas (p <0.001)
Presencia de metástasis en ganglios linfáticos (p <0.001)
Profundidad de la invasión (p <0.001)
Sitio de tumor primario (p <0.001)
Tamaño de tumor primario (p <0.005)
Diversas características histológicas
Diferenciación del tumor (p <0.001)
Altos índices de crecimiento (índice Ki-67 alto, expresión de PCNA)
Recuentos mitóticos altos (p <0.001)
Invasión vascular o perineural
Características citométricas de flujo (es decir, aneuploidia)

Tumores carcinoides
Presencia de síndrome carcinoide
Resultados de laboratorio (nivel urinario de 5-HIAA [*p* <0.01], neuropéptido K en plasma [*p* <0.05], cromogranina A en suero [*p* <0.01])
Presencia de un cáncer secundario
Género masculino (*p* <0.001)
Edad avanzada (*p* <0.01)
Forma de descubrimiento (casual > sintomático)
Datos moleculares (expresión de TGF-α [*p* <0.05], cromosoma 16q LOH o ganancia de cromosoma 4p [*p* <0.05])
PET
Oncogén *Ha-Ras* o sobreexpresión de p53
Género femenino
Ausencia de síndrome de MEN-1
Datos de laboratorio (cromogranina A alta en algunos estudios; gastrinomas: nivel de gastrina alto)
Datos moleculares (aumento en la expresión de HER2/*neu* [*p* = 0.032], cromosoma 1q, 3p, 3q o 6q LOH [*p* = 0.0004], sobreexpresión de receptores de EGF [*p* = 0.034], ganancia en cromosomas 7q, 17q, 17p, 20q)

Nota: PET, tumor endocrino pancreático; Ki-67, antígeno nuclear relacionado con la proliferación y reconocido por el anticuerpo monoclonal Ki-67; PCNA, antígeno nuclear de las células en proliferación (*proliferating cell nuclear antigen*); 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético (*5-hydroxyindolacetic acid*); TGF-α, factor de crecimiento transformador alfa (*transforming growth factor-alpha*); LOH, pérdida de heterocigosidad (*loss of heterozygosity*); MEN, neoplasia endocrina múltiple; EGF, factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*).

Diversos trastornos genéticos conllevan una mayor frecuencia de NET (cuadro 329-5). Cada uno de ellos es causado por la pérdida de un supuesto gen supresor tumoral. El más importante es la MEN-1 (neoplasia endocrina múltiple-1), que es un trastorno autosómico dominante secundario al defecto en un gen de 10 exones del cromosoma 11q13 que codifica la síntesis de una proteína nuclear de 610 aminoácidos, la menina (cap. 330). Entre los pacientes con neoplasia endocrina múltiple-1, 95 a 100% desarrollan hiperparatiroidismo por hiperplasia paratiroidea, 80 a 100% desarrollan tumores endocrinos pancreáticos, 54 a 80% desarrollan adenomas hipofisarios, mientras que los carcinoides bronquiales aparecen en 8%, los carcinoides tímicos en 8% y los carcinoides gástricos en 13 a 30% de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (*Zollinger-Ellison syndrome*, ZES). Entre los pacientes con neoplasia endocrina múltiple-1, 80 a 100% desarrollan tumores endocrinos pancreáticos no funcionales; los PET funcionales ocurren en 80%, y 54% desarrollan síndrome de Zollinger-Ellison, 21% insulinomas, 3% glucagonomas y 1% VIPomas. La neoplasia endocrina múltiple-1 se presenta en 20 a 25% de todos los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, en 4% de aquéllos con insulinomas y en un bajo porcentaje (<5%) de los demás tumores endocrinos pancreáticos.

Cuadro 329-5. Síndromes genéticos relacionados con una mayor frecuencia de tumores neuroendocrinos (NET: carcinoides o tumores endocrinos pancreáticos [PET])

Síndrome	Ubicación de las mutaciones de genes y productos de genes	NET vistos/frecuencia
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN-1)	11q13 (codifica la proteína de 610 aminoácidos menina)	80-100% desarrollan PET: (no funcional > gastrinoma > insulinoma)
		Carcinoides: gástricos (13-30%), bronquiales/tímicos (8%)
Enfermedad de von Hippel-Lindau	3q25 (codifica la proteína de 213 aminoácidos)	12-17% desarrollan PET (casi siempre no funcionales)
Enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis 1 [NF-1])	17q11.2 (codifica la proteína de 2 485 aminoácidos neurofibromina)	Somatostatinomas duodenales (por lo general no funcionales)
		Rara vez insulinoma, gastrinoma
Esclerosis tuberosa	9q34 (TSCI) (codifica la proteína de 1 164 aminoácidos hamartina)	Rara vez desarrollan PET (no funcional y funcional [insulinoma, gastrinoma])
	16p13 (TSC2) (codifica la proteína de 1 807 aminoácidos tuberina)	

Tres facomatosis relacionadas con los tumores neuroendocrinos son la enfermedad de von Hippel-Lindau, la enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis [NF] de tipo 1) y la esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville). La enfermedad de von Hippel-Lindau es un trastorno autosómico dominante debido a defectos en el cromosoma 3p25, que codifica la síntesis de una proteína de 213 aminoácidos que interactúa con la familia elongina de las proteínas como regulador transcripcional (cap. 358). Además de los hemangioblastomas cerebelosos, el cáncer renal y los feocromocitomas, 10 a 17% de estos pacientes desarrollan un tumor endocrino pancreático. La mayor parte no son funcionales, si bien se han comunicado insulinomas y VIPomas. Los pacientes con NF-1 tienen defectos en un gen del cromosoma 17q11.2 que codifica una proteína de 2 845 aminoácidos, la neurofibromina, que funciona en las células normales como supresora de la cascada de señalización de ras (cap. 358). Hasta 12% de estos pacientes desarrollan un tumor carcinoide en la parte alta del tubo digestivo, característicamente en la región periampular (54%). Muchos se clasifican como somatostatinomas en virtud de que contienen somatostatina en las pruebas inmunocitoquímicas; sin embargo, rara vez secretan somatostatina o producen un síndrome de somatostatinoma clínico. La neurofibromatosis 1 rara vez se ha relacionado con insulinomas y con el síndrome de Zollinger-Ellison. La esclerosis tuberosa (*tuberous sclerosis*, TSC) se debe a mutaciones que alteran la proteína de 1 164 aminoácidos hamartina (TSC1), o la proteína de 1 807 aminoácidos tuberina (TSC2) (cap. 358). Tanto la hamartina como la tuberina interactúan en una vía relacionada con la regulación de la proteína G citosólica. En estos pacientes se han comunicado algunos casos que incluyen tumores endocrinos pancreáticos no funcionales y funcionales (insulinomas y gastrinomas).

A diferencia de los tumores neuroendocrinos más comunes, como los carcinomas de mama, colon, pulmón o estómago, los tumores endocrinos pancreáticos y los tumores carcinoides no muestran alteraciones en los oncogenes comunes (ras, myc, fos, src, jun) ni en los genes supresores tumorales comunes (p53, gen de predisposición al retinoblastoma) (cuadro 329-1). Las alteraciones que son importantes en su patogenia son las alteraciones del gen de *MEN-1*, el gen supresor tumoral p16/MTS1, el gen DPC 4/*Smad* 4, la amplificación del protooncogén HER-2/*neu* y los factores de crecimiento y sus receptores, al igual que las deleciones de genes supresores tumorales desconocidos y también las ganancias de otros genes desconocidos. Los estudios de hibridación genómica comparativa y de tipificación de alelos de todo el genoma han demostrado diferencias genéticas entre los tumores endocrinos pancreáticos y los carcinoides (cuadro 329-1), algunas de las cuales

tienen importancia para el pronóstico (cuadro 329-4). Las mutaciones del gen *MEN-1* son muy importantes. La pérdida de heterocigosidad en el locus de MEN-1 en el cromosoma 11q13 se presenta en 46% de los tumores endocrinos pancreáticos esporádicos (los que no tienen neoplasia endocrina múltiple de tipo 1) y en 26 a 75% de los tumores carcinoides esporádicos. Las mutaciones del gen de *MEN-1* se han comunicado en 31 a 34% de los gastrinomas esporádicos. La presencia de varias de estas alteraciones moleculares se correlaciona con el crecimiento del tumor, su tamaño y la magnitud o lesividad de la enfermedad, pudiendo tener importancia para el pronóstico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores carcinoides y síndrome carcinoide

Características tumorales generales de los tumores carcinoides gastrointestinales más comunes

Carcinoides apendiculares

Éstos se presentan en una de cada 200 a 300 apendicectomías, por lo general en la punta del apéndice. La mayor parte tienen <1 cm de diámetro, sin metástasis; sin embargo, hasta 35% tienen metástasis (cuadro 329-3). Entre 1 570 carcinoides apendiculares, 62% tuvieron metástasis delimitadas, 27% tuvieron metástasis regionales y 8% presentaron metástasis a distancia. De los tumores de 1 a 2 cm de diámetro, la mitad produjeron metástasis en los ganglios linfáticos. El porcentaje de carcinoides grandes ha disminuido de 43.9% (1950 a 1969) a 2.4% (1992 a 1999).

Carcinoides intestinales pequeños

Suelen ser múltiples; 70 a 80% se presentan en el íleon y 70% están a una distancia no mayor de 60 cm de la válvula ileocecal. Alrededor de 40% tienen un diámetro <1 cm, 32% tienen entre 1 y 2 cm de diámetro y 29% son mayores de 2 cm. Entre 35 y 70% conllevan metástasis (cuadro 329-3). Es característico que produzcan una reacción fibrótica y densa que puede llevar a obstrucción intestinal. Las metástasis a distancia afectan al hígado en 36 a 60% de los pacientes, a los huesos en 3% y al pulmón en 4%. Incluso los tumores carcinoides pequeños del intestino delgado (<1 cm) producen metástasis en 15 a 25%; la frecuencia aumenta hasta 58 a 100% en el caso de los tumores de 1 a 2 cm de diámetro. Los carcinoides también surgen en el duodeno, y 31% de los mismos producen metástasis. Ningún tumor duodenal <1 cm produjo metástasis, en tanto que 33% de los >2 cm sí las originaron. Los carcinoides del intestino delgado son la causa más común (60 a 87%) de síndrome carcinoide (cuadro 329-6).

Cuadro 329-6. Características clínicas de los pacientes con síndrome carcinoide

	En la presentación	Durante el curso de la enfermedad
Síntomas y signos		
Diarrea	32-73%	68-84%
Sofocos	23-65%	63-74%
Dolor	10%	34%
Asma/sibilancias	4-8%	3-18%
Pelagra	2%	5%
Ninguno	12%	22%
Cardiopatía carcinoide presente	11%	14-41%
Demografía		
Varones	46-59%	46-61%
Edad		
Media	57 años	52-54 años
Intervalo	25-79 años	9-91 años
Sitio del tumor		
Intestino anterior	5-9%	2-33%
Intestino medio	78-87%	60-87%
Intestino caudal	1-5%	1-8%
Desconocido	2-11%	2-15%

Carcinoides rectales

Los carcinoides rectales se encuentran en una de cada 2 500 proctoscopias. Casi todos aparecen entre 4 y 13 cm por encima de la línea dentada. La mayor parte son pequeños y 66 a 80% tienen un diámetro <1 cm; 5% producen metástasis. Los tumores que tienen un tamaño de entre 1 y 2 cm pueden producir metástasis en 5 a 30% de los casos, y los >2 cm, que son raros, en >70% de los casos.

Carcinoides bronquiales

Los carcinoides bronquiales no se relacionan con el tabaquismo. Se han propuesto diferentes clasificaciones. En algunos estudios, los tumores neuroendocrinos pulmonares se clasifican en cuatro categorías: carcinoide típico (también denominado tumor carcinoide bronquial, carcinoma de células de Kulchitsky [*Kulchitsky cell carcinoma*, KCC]-I); carcinoide atípico (también denominado carcinoma neuroendocrino bien diferenciado, KCC-II); carcinoma neuroendocrino de células pequeñas intermedio, y neuroendocarcinoma de células pequeñas (KCC-III). Otra clasificación propuesta incluye tres categorías: benigno o maligno de bajo grado (carcinoide típico); maligno de bajo grado (carcinoide atípico) y maligno de alto grado (carcinoma mal diferenciado de células grandes o células pequeñas). Estas diferentes categorías de tumores neuroendocrinos pulmonares

tienen diferentes pronósticos, que varían desde el excelente del carcinoide típico hasta el desfavorable de los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas.

Carcinoides gástricos

Comprenden tres de cada 1 000 neoplasias gástricas. Se han observado tres subtipos diferentes de carcinoides gástricos. Cada uno tiene su origen en células semejantes a las enterocromafines (*enterochromaffin-like*, ECL) en la mucosa gástrica. Dos subtipos conllevan estados hipergastrinémicos: 1) gastritis atrófica crónica (tipo I) (80% de todos los carcinoides gástricos) y 2) síndrome de Zollinger-Ellison, casi siempre como parte del síndrome de la neoplasia endocrina múltiple-I (tipo II) (6% de todos los casos). Estos tumores por lo general tienen una evaluación benigna, y 9 a 30% conllevan metástasis. Suelen ser múltiples y pequeños, y sólo infiltran la submucosa. El tercer subtipo de carcinoide gástrico (tipo III) (esporádico) ocurre sin hipergastrinemia (14% de todos los carcinoides) y tiene una evolución agresiva, de manera que 54 a 66% producen metástasis. Los carcinoides esporádicos suelen ser tumores únicos y de gran tamaño; 50% tienen características histológicas atípicas y pueden ser causa de síndrome carcinoide. Los carcinoides gástricos ocupan un porcentaje creciente de todos los carcinoides (1.96% [1969 a 1971], 3.6% [1973 a 1991], 5.8% [1991 a 1999]).

Tumores carcinoides sin síndrome carcinoide

La edad de los pacientes a la que se establece el diagnóstico fluctúa entre 10 y 93 años, con una edad promedio de 63 años para el intestino delgado y 66 años para el recto. El cuadro clínico es diverso y guarda relación con el sitio de origen y la magnitud de la diseminación maligna. En el apéndice, los tumores carcinoides suelen encontrarse de manera accidental durante una intervención quirúrgica por sospecha de apendicitis. Los carcinoides de intestino delgado a nivel de yeyuno e íleon se manifiestan por dolor abdominal periódico (51%), obstrucción intestinal con invaginación del íleo (31%), tumor abdominal (17%) o hemorragia gastrointestinal (11%). Debido a la vaguedad de los síntomas, el diagnóstico suele demorarse unos dos años desde el inicio de los mismos, con un intervalo de hasta 20 años. Los carcinoides duodenales, gástricos y rectales son casi siempre un descubrimiento casual durante los exámenes endoscópicos. Los síntomas más comunes de los carcinoides rectales son la melena-hemorragia (39%), el estreñimiento (17%) y la diarrea (12%). Los carcinoides bronquiales a menudo se descubren como una lesión visible en una radiografía torácica, y 31% de los pacientes están asintomáticos. Los carcinoides tímicos se presentan como masas mediastínicas anteriores, por lo general en la radiografía torácica o en la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT). Los carcinoides ováricos y testiculares por lo general se presentan como masas descubiertas durante la exploración física o la ecografía. El tumor carcinoide metastásico en el hígado a menudo se presenta en forma de hepatomegalia en un paciente que puede tener síntomas mínimos y pruebas de función hepática casi normales.

Tumores carcinoides con síntomas generales originados por productos secretados

Los tumores carcinoides, desde el punto de vista inmunocitoquímico, pueden contener múltiples péptidos gastrointestinales: gastrinas, insulina, somatostatina, motilina, neurotensina, taquicininas (sustancia K, sustancia P, neuropéptido K), glucagon, péptido liberador de gastrina, VIP, PP, otros péptidos biológicamente activos (ACTH, calcitonina, hormona del crecimiento), prostaglandinas y aminas bioactivas (serotoninas). Estas sustancias pueden o no liberarse en suficientes cantidades como para ocasionar síntomas. En los pacientes con tumores carcinoides, se hallaron elevaciones de los niveles séricos de PP en 43%, de motilina en 14%, de gastrina en 15% y de péptido intestinal vasoactivo en 6%. Los carcinoides del intestino anterior tienen mayor probabilidad de producir diversos péptidos gastrointestinales que los carcinoides del intestino medio. La producción ectópica de ACTH, que ocasiona un síndrome de Cushing, cada vez se identifica más con carcinoides del intestino anterior (principalmente del aparato respiratorio) y en algunas series fue la causa más común del síndrome de ACTH ectópica, representando 64% de todos los casos. La acromegalia debida a liberación de GRF se presenta en los carcinomas de intestino anterior; el síndrome del somatostatinoma, con los carcinoides duodenales. El síndrome generalizado más común en los tumores carcinoides es el síndrome carcinoide.

Síndrome carcinoide

Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones de comienzo y durante la evolución de la enfermedad se muestran en el cuadro 329-6. Los sofocos y la diarrea son los síntomas más frecuentes y se presentan hasta en 73% al principio y hasta en 89% durante la evolución de la enfermedad. El sofoco característico es de aparición súbita; es un eritema rojo profundo o violáceo en la parte alta del cuerpo (ante todo el cuello y la cara) que a menudo conlleva sensación de calor y, en ocasiones, de prurito, lagrimeo, diarrea o edema facial. Los sofocos pueden desencadenarse por estrés, bebidas alcohólicas, ejercicio y algunos alimentos como el queso, o bien por determinados agentes, como catecolaminas, pentagastrina e inhibidores de la recaptación de serotonina. Los episodios de sofoco pueden ser breves y durar de 2 a 5 min, ante todo al principio, o pueden persistir durante horas, en particular en las etapas más tardías de la evolución de la enfermedad. El sofoco suele observarse en los carcinoides del intestino medio, aunque también se presenta en los carcinoides del intestino anterior. En los pacientes con carcinoides bronquiales, los sofocos suelen prolongarse durante horas a días, son de color rojizo y conllevan salivación, lagrimeo, diaforesis, diarrea e hipotensión. El sofoco que acompaña a los carcinoides gástricos también es de color rojizo, pero se distribuye en placas sobre la cara y el cuello. Puede ser desencadenado por los alimentos y acompañarse de prurito.

Ocurre diarrea en 32 a 73% de los casos al principio y en 68 a 84% durante la evolución de la enfermedad. Suele aparecer junto con el sofoco (85% de los casos). Por lo general, se describe como líquida, y 60% tienen evacuaciones <1 L/día. La esteatorrea se presenta en 67% de los casos, y en 46% es de más de 15 g/día (normal <7 g). El dolor abdominal se presenta con la diarrea o de manera independiente en 10 a 34% de los casos.

Las manifestaciones cardíacas surgen en 11% al principio y en 14 a 41% de los casos durante la evolución de la enfermedad. La enfermedad cardíaca se debe a fibrosis del endocardio, principalmente en el lado derecho, aunque también se presentan lesiones en el hemicardio izquierdo. Los depósitos fibrosos densos son más comunes en la superficie ventricular de la válvula tricuspídea y menos comunes en las cúspides de la válvula pulmonar. Pueden ocasionar constricción de las válvulas, predominando normalmente la estenosis del sistema pulmonar, en tanto que la válvula tricuspídea a menudo se mantiene fijamente abierta, lo que origina insuficiencia. Hasta 80% de los pacientes con lesiones cardíacas desarrollan insuficiencia cardíaca. Las lesiones del lado izquierdo son mucho menos extensas, aparecen en 30% de los casos en la necropsia y afectan a la válvula mitral la mayoría de las veces.

Otras manifestaciones clínicas son las sibilancias o los síntomas asmatiformes (8 a 18%) y las lesiones cutáneas semejantes a la pelagra (2 a 25%). Se observan diversos problemas no cardíacos por aumento del tejido fibroso, entre los que se incluyen la fibrosis retroperitoneal, que produce obstrucción uretral, la enfermedad de Peyronie del pene, la fibrosis intraabdominal y la oclusión de las arterias o venas mesentéricas.

Patobiología

En diferentes estudios, el síndrome carcinoide se presentó en 8% de 8 876 pacientes con tumores carcinoides, con una frecuencia de 1.4 a 18.4%. Ocurre únicamente cuando llegan a la circulación generalizada las suficientes concentraciones de productos secretados por el tumor. En 91% de los casos esto ocurre después de las metástasis hepáticas. En raras ocasiones, los carcinoides intestinales primarios con metástasis ganglionares e invasión retroperitoneal extensa, los carcinoides con ganglios linfáticos retroperitoneales o los carcinoides de pulmón u ovario con acceso directo a la circulación generalizada pueden ocasionar el síndrome carcinoide sin metástasis hepáticas. No todos los tumores carcinoides tienen la misma propensión a producir metástasis y ocasionar síndrome carcinoide (cuadro 329-3). Los carcinoides del intestino medio constituyen 60 a 67% de los casos de síndrome carcinoide, los tumores del intestino anterior 2 a 33%, los tumores del intestino caudal 1 a 8% y las localizaciones primarias desconocidas 2 a 15% (cuadros 329-2 y 329-3).

Uno de los principales productos secretorios de los tumores carcinoides que intervienen en el síndrome carcinoide es la serotonina (fig. 329-1), que se sintetiza a partir del triptófano. Hasta 50% del triptófano de los alimentos puede utilizarse en esta vía sintética por las células tumorales, lo cual puede ocasionar aportes insuficientes para la conversión en niacina; por consiguiente, algunos pacientes (2.5%) desarrollan lesiones semejantes a la pelagra. La serotonina ejerce múltiples efectos biológicos, entre los que se incluyen la estimulación de la secreción intestinal, la inhibición de la absorción, la motilidad intestinal aumentada y la estimulación de la fibrogénesis. La producción excesiva de serotoninas se encuentra en 56 a 88% de todos los tumores carcinoides; sin embargo, 12 a 26% de los pacientes no tienen síndrome carcinoide. En 90 a 100% de los pacientes

con síndrome carcinoide hay una sobreproducción de serotonina. A través de sus efectos en la motilidad intestinal y la secreción intestinal, se considera que la serotonina es la principal causa de diarrea. Los antagonistas del receptor de serotonina (sobre todo, antagonistas de $5HT_3$) alivian la diarrea en la mayoría de los pacientes. No obstante, la prostaglandina E_2 y las taquicininas son mediadores importantes de la diarrea en algunos pacientes. La serotonina no parece intervenir en el sofoco, ya que éste no se alivia con antagonistas del receptor de serotonina. En los pacientes con carcinoides gástricos, el bochorno prurítico en placas muy posiblemente se deba a la liberación de histamina, ya que puede prevenirse mediante los antagonistas del receptor H_1 y H_2. Múltiples estudios demuestran que las taquicininas se almacenan en tumores carcinoides y se liberan durante el sofoco. Sin embargo, el octreótido puede aliviar el bochorno inducido por pentagastrina en estos enfermos sin alterar el aumento estimulado en la sustancia plasmática, lo que sugiere que otros mediadores deben intervenir en el sofoco. Tanto la histamina como la serotonina intervienen en las sibilancias y en las reacciones fibróticas que afectan al corazón, la enfermedad de Peyronie y la fibrosis intraabdominal. No se ha esclarecido el mecanismo exacto de la cardiopatía. La cardiopatía valvular causada por el fármaco supresor del apetito desfenfluramina es indistinguible desde el punto de vista histopatológico de la que se observa en la enfermedad carcinoide o tras la exposición prolongada a ergotamínicos de acción preferente sobre $5HT_2$. Los metabolitos de la fenfluramina tienen una gran afinidad por los receptores $5HT_2$, cuya activación se sabe que produce mitogénesis fibroblástica. Se sabe que en las válvulas cardíacas aparecen altos niveles de transcriptos de los receptores $5HT_{2B}$ y $5HT_{2C}$. Los estudios realizados en células intersticiales de las válvulas aórticas del carnero demuestran que la serotonina interactúa principalmente con los receptores $5HT_{2A/2B}$ y estimula la biosíntesis del factor de crecimiento transformador beta y de la colágena. Por consiguiente, es importante la producción excesiva de serotonina para que ocurran los cambios valvulares, posiblemente al activar los receptores $5HT_2$ en el endocardio. Tanto la magnitud de la sobreproducción de serotonina como la quimioterapia previa son factores importantes que permiten pronosticar el avance de la cardiopatía. También se ha comunicado una sobreproducción de péptido natriurético auricular en pacientes con cardiopatía, pero se desconoce su papel en la patogenia.

Los pacientes pueden desarrollar un síndrome carcinoide típico o atípico (fig. 329-1). En quienes padecen la forma típica, característicamente causada por un tumor carcinoide del intestino medio, la conversión del triptófano en 5HTP es el paso autolimitante. Una vez que se forma, 5HTP se convierte pronto en 5HT y se almacena en gránulos secretorios del tumor o las plaquetas. Una pequeña cantidad persiste en el plasma y es convertida en 5-HIAA, que aparece en grandes cantidades en la orina. Estos pacientes tienen mayores cantidades de serotonina, un aumento en serotonina sanguínea y plaquetaria, y mayores niveles urinarios de 5-HIAA. Algunos tumores carcinoides producen un síndrome carcinoide atípico que se considera causado por un déficit de la enzima dopa-descarboxilasa que impide la conversión de 5HTP en 5HT (serotonina), secretándose el 5HTP hacia el torrente sanguíneo. En estos enfermos, los niveles de serotonina en plasma son normales pero los niveles urinarios pueden aumentar debido a que parte del 5HTP es convertido en

5HT en el riñón. Es característico que aumenten los niveles de 5HTP y 5HT en la orina, pero los niveles urinarios de 5-HIAA sólo están levemente altos. Los carcinomas del intestino anterior son la causa más probable del síndrome carcinoide atípico.

Una de las complicaciones más letales del síndrome carcinoide es el desarrollo de la crisis carcinoide. Ésta es más frecuente en los pacientes con síntomas intensos por tumores del intestino anterior o que tienen niveles en grado considerable aumentados de 5-HIAA en la orina (es decir, >200 mg/día). Las crisis pueden presentarse de manera espontánea o estar desencadenadas por el estrés, la anestesia, la quimioterapia o una biopsia. Los pacientes presentan sofocos intensos, diarrea, dolor abdominal y anormalidades cardíacas, como taquicardia, hipertensión o hipotensión. Si no se trata en forma adecuada, puede resultar fatal.

Diagnóstico del síndrome carcinoide y de los tumores carcinoides

El diagnóstico del síndrome carcinoide se basa en la medición de la serotonina urinaria o plasmática, o de sus metabolitos en la orina. Se utiliza con mayor frecuencia la valoración de 5-HIAA. Pueden observarse elevaciones positivas falsas cuando el paciente consume alimentos ricos en serotonina, como plátanos, piña, nueces y aguacates, o toma determinados medicamentos (jarabes para la tos que contienen guaifenesina, paracetamol, salicilatos o L-dopa). El intervalo normal de la excreción urinaria diaria de 5-HIAA oscila entre 2 y 8 mg/día. El 5-HIAA tiene una sensibilidad de 73% y una especificidad de 100% para el diagnóstico del síndrome carcinoide.

La mayoría de los médicos utilizan únicamente la tasa de excreción urinaria de 5-HIAA; sin embargo, los niveles de serotonina en plasma y en las plaquetas, si se pueden obtener, darán información adicional. Los niveles plaquetarios de serotonina son más sensibles que los urinarios de 5-HIAA, pero en general no se cuenta con ellos. Los pacientes con carcinoides del intestino anterior pueden sufrir un síndrome carcinoide atípico. Si se sospecha este síndrome, y 5-HIAA en orina es normal o está mínimamente elevado, habrán de medirse otros metabolitos urinarios del triptófano, como el 5HTP o la 5HT (fig. 329-1).

Los sofocos se presentan en otras enfermedades, como la mastocitosis generalizada o la leucemia mieloide crónica con aumento de la liberación de histamina, la menopausia y las reacciones al alcohol o al glutamato, y como efectos secundarios de la clorpropamida, los bloqueadores de los canales del calcio y el ácido nicotínico. Algunos de estos trastornos producen un aumento del 5-HIAA urinario.

El diagnóstico de tumor carcinoide lo sugieren el síndrome carcinoide, los síntomas abdominales recurrentes en un individuo de aspecto sano o el descubrimiento de una hepatomegalia o metástasis hepáticas junto con síntomas mínimos. Los carcinoides ileales, que constituyen 25% de todos los carcinoides clínicamente detectados, se sospecharán en los pacientes con obstrucción intestinal, dolor abdominal, sofocos o diarrea.

Los niveles séricos de cromogranina A están elevados en 56 a 100% de los pacientes con tumores carcinoides, y el nivel se correlaciona con la masa del tumor. Los niveles séricos de cromogranina A

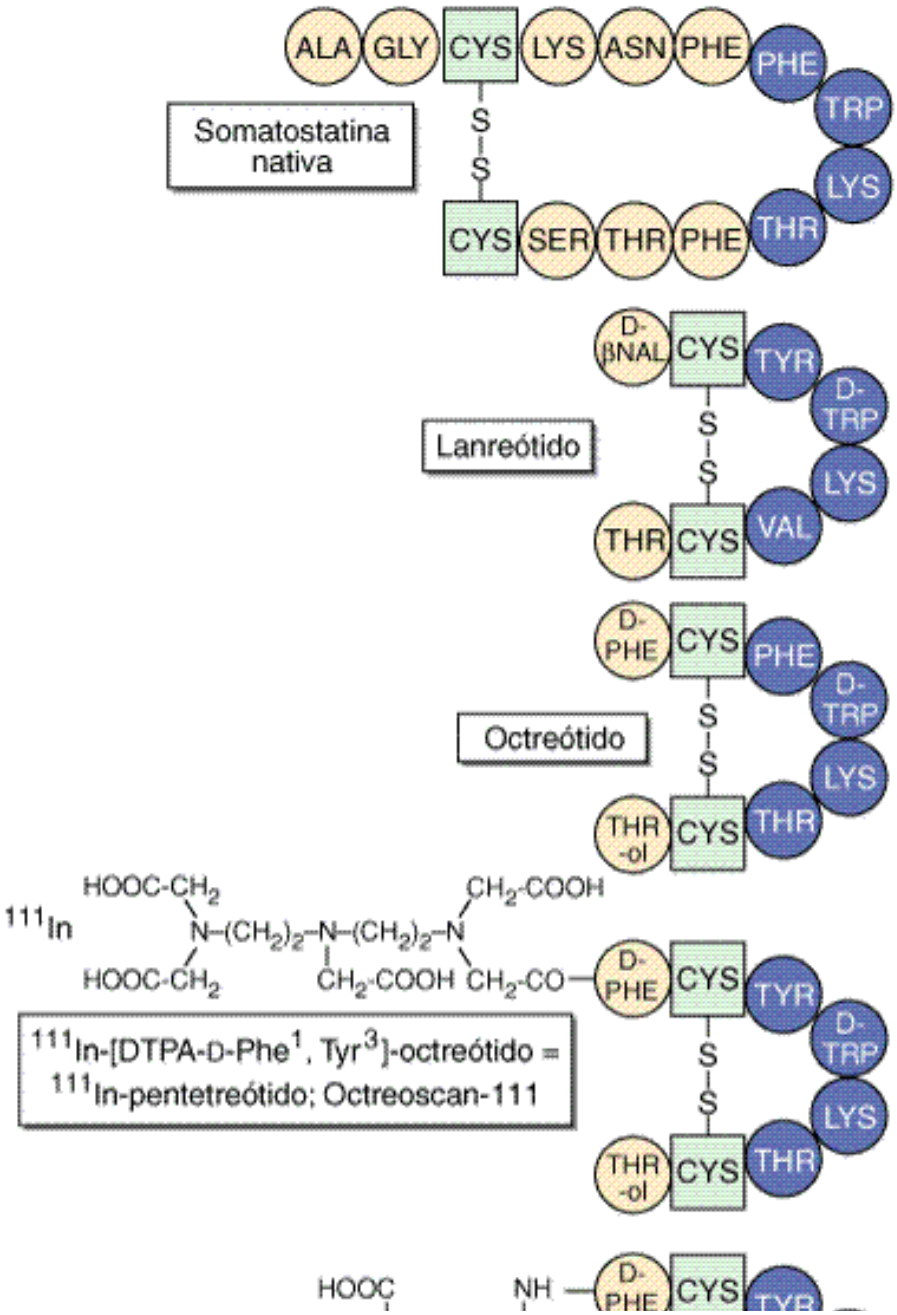
no son específicos de los tumores carcinoides, pero también están elevados en los pacientes con PET y otros tumores neuroendocrinos. Los niveles plasmáticos de enolasa específica de las neuronas también se utilizan como marcador de los tumores carcinoides, pero son menos sensibles que los de cromogranina A y sólo aumentan en 17 a 47% de los pacientes.

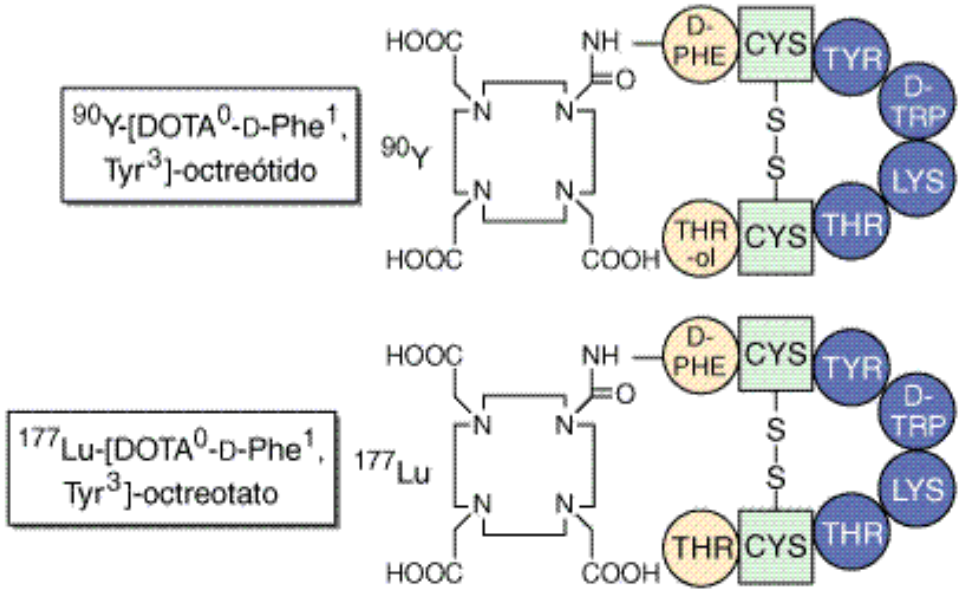
Tratamiento

Síndrome carcinoide

El tratamiento incluye evitar las situaciones que desencadenen sofocos, la suplementación de los alimentos con nicotinamida, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con diuréticos, el tratamiento de las sibilancias con broncodilatadores orales y el control de la diarrea con agentes antidiarreicos como la loperamida o el difenoxilato. Si los pacientes todavía tienen síntomas, los antagonistas del receptor de serotonina o los análogos de la somatostatina (fig. 329-2) son los medicamentos indicados.

FIGURA 329-2.





Estructura de la somatostatina y de los análogos sintéticos utilizados con propósitos diagnósticos o terapéuticos.

Hay 14 subclases de receptores de serotonina (5HT); no se cuenta con antagonistas para la mayor parte de ellos. Los antagonistas de los receptores $5HT_1$ y $5HT_2$ metisergida, ciproheptadina y ketanserina se han utilizado para controlar la diarrea, pero por lo general no reducen los sofocos. El uso de la metisergida está limitado en virtud de que produce o intensifica la fibrosis retroperitoneal. La ketanserina disminuye la diarrea en 30 a 100% de los pacientes. Los antagonistas del receptor $5HT_3$ (ondansetrón, tropisetrón, alosetrón) controlan la diarrea y la náusea hasta en 100% de los pacientes, y en ocasiones mitigan los sofocos. Una combinación de antagonistas de los receptores H_1 y H_2 de la histamina (es decir, difenhidramina y cimetidina o ranitidina) pueden controlar los sofocos en los pacientes con carcinoide del intestino anterior.

En la actualidad, los análogos sintéticos de la somatostatina (octreótido, lanreótido) son los agentes que más se utilizan para controlar los síntomas de los pacientes con síndrome carcinoide (fig. 329-2). Estos medicamentos son eficaces para aliviar los síntomas y disminuir los niveles urinarios de 5-HIAA en los pacientes con síndrome carcinoide. El octreótido controla los síntomas en >80% de los pacientes, incluidos la diarrea y los sofocos, y produce una disminución de más de 50% en la excreción urinaria de 5-HIAA en 70% de los pacientes. Los enfermos con síntomas leves a moderados deberán tratarse al principio con 100 mg por vía subcutánea cada 8 h. Son variables las respuestas individuales; se han administrado dosis de hasta 3 000 μg/día. Casi 40% de los pacientes no logran controlarse después de una mediana de cuatro meses, y puede requerirse aumentar la dosis. Se han comunicado resultados similares con el lanreótido.

En los pacientes con crisis carcinoides, los análogos de la somatostatina son eficaces para tratar el trastorno y para prevenir su desarrollo con ocasión de los acontecimientos desencadenantes conocidos, como las intervenciones quirúrgicas, la anestesia, la quimioterapia y el estrés. El octreótido, en dosis de 150 a 250 μg por vía subcutánea cada 6 a 8 h, se utilizará 24 a 48 h antes de la anestesia, y luego se continuará durante todo el procedimiento anestésico.

Se han desarrollado preparados de liberación sostenida de octreótido (octreótido de liberación de acción prolongada [*long-acting release*, LAR]) y de lanreótido (lanreótido de liberación prolongada [*prolonged release*, PR]). La combinacion octreótido-LAR (30 mg/mes) proporciona un nivel plasmático ≥1 ng/ml durante 25 días, en tanto que la forma de liberación no sostenida necesitaría inyectarse de tres a seis veces al día para lograr este nivel. El lanreótido-PR se administra por vía intramuscular cada 10 a 14 días. Ambas formas de liberación sostenidas son muy eficaces para controlar los síntomas del síndrome carcinoide (61 a 85% de los pacientes).

Se presentan efectos secundarios a corto plazo en 40 a 60% de los individuos que reciben análogos de la somatostatina por vía subcutánea. Los más comunes son dolor en el sitio de la inyección y los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo (59% malestar, 15% náusea, diarrea). Suelen ser breves y no es necesario interrumpir el tratamiento. Los efectos secundarios de importancia a largo plazo son la formación de cálculos biliares, la esteatorrea y el deterioro de la tolerancia a la glucosa. La frecuencia global de cálculos biliares/lodo biliar es de 52%, y 7% manifiestan enfermedad sintomática que requiere tratamiento quirúrgico.

El interferón alfa controla los síntomas del síndrome carcinoide ya sea solo o combinado con la embolización de la arteria hepática. La tasa de respuestas al interferón alfa solo es de 42%; cuando se combinó con embolización de la arteria hepática, se controló la diarrea durante un año en 43% de los pacientes y los sofocos en 86% de los casos.

La embolización de la arteria hepática sola o con quimioterapia (quimioembolización) se ha utilizado para controlar los síntomas del síndrome carcinoide. Se ha informado que la embolización, como modalidad exclusiva, controla los síntomas hasta en 76% de los pacientes, y que la quimioembolización (5-fluorouracilo, doxorrubicina, cisplatino, mitomicina) lo hace en 60 a 75% de los casos. La embolización de la arteria hepática puede tener efectos secundarios importantes, entre los que se incluyen náusea, vómito, dolor y fiebre. La tasa de mortalidad es de 5 a 7 por ciento.

Se han utilizado con éxito otros medicamentos en pequeños números de pacientes para controlar los síntomas del síndrome carcinoide. La paraclorofenilanina inhibe la triptófano-hidroxilasa y, por tanto, la conversión del triptófano en 5HTP (fig. 329-1). Sin embargo, sus defectos secundarios graves, entre los que se incluyen trastornos psiquiátricos, lo vuelven intolerable para su uso a largo plazo. La metildopa alfa inhibe la conversión de 5HTP en 5HT; no obstante, sus efectos sólo son parciales.

Tumores carcinoides (no metastásicos)

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo. Dado que la probabilidad de metástasis aumenta conforme se incrementa el tamaño del tumor primario, la magnitud de la resección quirúrgica estará determinada de manera acorde. En el caso de los carcinoides apendiculares, la apendicectomía simple fue curativa en 103 pacientes sujetos a un seguimiento de hasta 35 años. En los carcinoides rectales <1 cm, la resección local es curativa. En los pacientes con carcinoides de

intestino delgado <1 cm no se ha llegado a ningún consenso. Puesto que en los diferentes estudios 15 a 69% de los carcinoides de intestino delgado de este tamaño ya han producido metástasis, hay quienes recomiendan una resección amplia, con resección en bloque del mesenterio adyacente que contiene linfa. Si el tumor carcinoide tiene un tamaño >2 cm y está ubicado en el recto, el apéndice o el intestino delgado, se llevará a cabo una operación anticancerosa completa. Esto comprende una hemicolectomía derecha para el carcinoide apendicular, una resección abdominoperineal o una resección anterior baja en los carcinoides rectales, y una resección en bloque de los ganglios linfáticos adyacentes para los carcinoides del intestino delgado. En los carcinoides de 1 a 2 cm en el apéndice, algunos proponen una apendicectomía simple, en tanto que otros están a favor de una hemicolectomía derecha formal. Para los carcinoides rectales de 1 a 2 cm, se recomienda una escisión local ampliada de espesor completo.

En los carcinoides gástricos de tipo I o II, que por lo general tienen < 1 cm de diámetro, se recomienda la resección endoscópica. En los carcinoides gástricos de tipo I o II >2 cm o con invasión local, algunos recomiendan una gastrectomía total; otros recomiendan una antrectomía en los carcinoides de tipo I. Para los carcinoides gástricos de los tipos I y III de 1 a 2 cm, algunos recomiendan el tratamiento endoscópico y otros el tratamiento quirúrgico. En los carcinoides gástricos de tipo III >2 cm, se aconseja la escisión y la resección de los ganglios linfáticos regionales. La mayor parte de los tumores <1 cm se tratan con métodos endoscópicos.

La resección de metástasis hepáticas aisladas o limitadas puede ser beneficiosa (véase más adelante en el presente capítulo).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores endocrinos pancreáticos

Los tumores endocrinos pancreáticos funcionales suelen presentarse con síntomas secundarios al exceso de hormona. Sólo en una etapa tardía de la evolución de la enfermedad, el tumor en sí produce síntomas notorios, como dolor abdominal. En cambio, todos los síntomas que producen los tumores endocrinos pancreáticos no funcionales se deben al propio tumor. El resultado global es que algunos tumores endocrinos pancreáticos funcionales se presentan con síntomas graves y con un tumor primario pequeño o no detectable, en tanto que los tumores no funcionales casi siempre se presentan en una etapa tardía de la evolución de la enfermedad con tumores grandes que suelen haber establecido metástasis. La demora media entre el inicio de los síntomas persistentes y el diagnóstico de un síndrome de tumor endocrino pancreático funcional es de cuatro a siete años. Por tanto, a menudo se pasan por alto los diagnósticos durante períodos prolongados.

El tratamiento de los tumores endocrinos pancreáticos requiere dos estrategias diferentes. El tratamiento debe dirigirse contra el cuadro producido por el exceso hormonal, como la hipersecreción de ácido gástrico en los gastrinomas y la hipoglucemia en los insulinomas. La secreción de hormona ectópica es la que por lo general produce los síntomas de la presentación, pudiendo ocasionar complicaciones fatales. En segundo lugar, más de 50% de todos los tumores, excepto los insulinomas, son malignos (cuadro 329-2); por consiguiente, el tratamiento también deberá dirigirse contra el tumor en sí. Dado que estas neoplasias no suelen ser curables quirúrgicamente por la extensión de la enfermedad, en muchos casos no es posible la resección quirúrgica curativa, que aborda los dos aspectos del tratamiento.

Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)

Un gastrinoma es un tumor neuroendocrino que secreta gastrina. La hipergastrinemia crónica produce una notable hipersecreción de ácido gástrico (ZES) y el crecimiento de la mucosa gástrica, con aumento del número de células parietales y proliferación de las células ECL gástricas. La hipersecreción de ácido gástrico es lo que característicamente produce la úlcera péptica (*peptic ulcer disease*, PUD), que suele ser refractaria y grave, y diarrea. Los síntomas de presentación más comunes son el dolor abdominal (70 a 100%), la diarrea (37 a 73%) y el reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, GERD) (30 a 35%), si bien 10 a 20% de los casos tienen diarrea únicamente. Aunque las úlceras pépticas pueden presentarse en sitios poco comunes, la mayoría de los enfermos tiene una úlcera duodenal típica. Observaciones importantes que deberían sugerir este

diagnóstico son: úlcera péptica con diarrea; úlcera péptica en un sitio raro o con múltiples lesiones, y úlcera péptica que es resistente al tratamiento o persistente, y que conlleva pliegues gástricos prominentes, junto con datos sugestivos de neoplasia endocrina múltiple-1 (endocrinopatía, antecedente familiar de úlcera o endocrinopatía, nefrolitiasis) o sin la presencia de *Helicobacter pylori.* Este último se halla en >90% de las úlceras pépticas idiopáticas, pero se presenta también en <50% de los individuos con gastrinomas. La diarrea crónica inexplicable también hará sospechar un gastrinoma.

Alrededor de 20 a 25% de los pacientes tienen neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, y en la mayor parte de los casos se presenta hiperparatiroidismo antes del gastrinoma. Estos pacientes se tratan de manera diferente a los que no tienen neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; por tanto, la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 deberá investigarse en todos los enfermos basándose en sus antecedentes familiares y en una valoración de los niveles plasmáticos de calcio ionizado y prolactina, y de hormonas (parathormona, hormona del crecimiento).

La mayor parte de los gastrinomas (50 a 70%) afectan al duodeno, al que siguen el páncreas (20 a 40%) y otros sitios intraabdominales (mesenterio, ganglios linfáticos, vías biliares, hígado, estómago, ovario). Algunos casos raros se originan fuera de la cavidad abdominal. En la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, los gastrinomas suelen también encontrarse en el duodeno (70 a 90%) o en el páncreas (10 a 30%), siendo casi siempre múltiples. Entre 60 y 90% de los gastrinomas son malignos (cuadro 329-2), con diseminación metastásica a los ganglios linfáticos y el hígado. Aparecen metástasis óseas en 12 a 30% de las personas con metástasis hepáticas.

Diagnóstico

El diagnóstico de gastrinoma requiere la demostración de una hipergastrinemia en ayunas y de una mayor secreción basal de ácido gástrico (*basal gastric acid output*, BAO) (hiperclorhidria). Casi todos los pacientes con gastrinomas tienen hipergastrinemia en ayunas, si bien en 40 a 60% el nivel puede estar elevado en menos de un factor de 10. Por tanto, cuando se sospeche el diagnóstico, se medirá primero el nivel de gastrina en ayunas. Los potentes supresores del ácido gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol), suprimen la secreción de ácido en grado suficiente como para ocasionar hipergastrinemia; debido a la prolongada duración de su acción, estos medicamentos habrán de suspenderse durante una semana antes de medir la gastrina. Si el nivel de gastrina se encuentra elevado, se medirá el pH gástrico. Si éste es menor de 2.0, la hipergastrinemia no es una respuesta fisiológica a la aclorhidria (gastritis atrófica, anemia perniciosa), otra causa común de hipergastrinemia. Si la gastrina en ayunas es >1 000 μg/L (10 veces mayor) y el pH es <2.0, lo que ocurre en 40 a 60% de los pacientes con gastrinoma, se establece el diagnóstico después de descartar la posibilidad de un síndrome de retención antral por los antecedentes. En los pacientes con hipergastrinemia y con gastrina en ayunas <1 000 μg/L y un pH gástrico <2.0, existen otros trastornos que pueden simular un gastrinoma, como las infecciones por *H. pylori*, la hiperplasia/ hiperfunción de células G antrales, la obstrucción de la salida gástrica o, rara vez, la insuficiencia

renal. Para establecer el diagnóstico en este grupo, se llevará a cabo una valoración de la BAO y una prueba de estimulación con secretina. En los pacientes con gastrinomas, la BAO por lo general se encuentra alta en >80% (es decir, >15 meq/h) y la prueba de estimulación con secretina es positiva (es decir, aumento >200 μg/L en el nivel sérico de gastrina) (cap. 274).

Tratamiento

La hipersecreción de ácido gástrico en los pacientes con gastrinoma puede controlarse casi en todos los casos mediante agentes antisecretorios gástricos por vía oral. Debido a su larga duración de acción y a su potencia, que permite una dosificación fragmentada en una o dos tomas al día, los inhibidores de la bomba de protones (inhibidores de hidrogeniones, potasio-ATPasa [trifosfatasa de adenosina]) son los medicamentos preferentes. Los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina también son eficaces, si bien suelen requerirse dosis más frecuentes (cada 4 a 8 h) y altas. En los pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 y con hiperparatiroidismo, la corrección de este último problema aumenta la sensibilidad a los antisecretorios gástricos y disminuye la secreción basal de ácido.

Aunque puede controlarse la secreción de ácido gástrico, más de 50% de los pacientes que no se curan (>60%) morirán por causas relacionadas con el tumor. Resulta esencial realizar estudios de imagen minuciosos para localizar la extensión del tumor (véase más adelante en el presente capítulo). Alrededor de 33% de los pacientes presentan metástasis hepáticas; en <15% de los que tienen metástasis hepáticas, la enfermedad está limitada, de manera que es posible la resección quirúrgica. La curación quirúrgica se puede lograr en 30 a 60% de todos los casos sin neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 o metástasis hepáticas (40% de todos los pacientes). En los enfermos con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 es rara la curación quirúrgica, ya que los tumores son múltiples, a menudo con metástasis en los ganglios linfáticos.

Insulinomas

Un insulinoma es un tumor endocrino del páncreas que deriva de las células beta y que secreta de manera ectópica insulina, lo que produce hipoglucemia. La edad promedio a la que se presenta son los 40 a 50 años de edad. Los síntomas clínicos más comunes se deben al efecto de la hipoglucemia sobre el sistema nervioso central (síntomas neuroglucémicos) e incluyen confusión, cefalalgia, desorientación, dificultades visuales, conducta irritativa o incluso estado de coma. Además, la mayoría de los pacientes tienen síntomas secundarios a un exceso de liberación de catecolaminas por la hipoglucemia, lo que incluye sudación, temblor y palpitaciones. Es característico que estos ataques se relacionen con el ayuno.

Los insulinomas suelen ser pequeños (>90% tienen <2 cm), no suelen ser múltiples (90%) y sólo 5 a 15% son malignos. Casi siempre se presentan únicamente en el páncreas, con una distribución igual en la cabeza, el cuerpo y la cola de esta glándula. Se sospechará un insulinoma en todo paciente con hipoglucemia, ante todo en los que presenten ataques desencadenados por el ayuno, y en las personas con antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1. La insulina

es sintetizada en forma de proinsulina y consta de una cadena alfa de 21 aminoácidos y una cadena beta de 30 aminoácidos, conectadas por un péptido conector de 33 aminoácidos (péptido C). En los insulinomas, además de los niveles plasmáticos de insulina, se encuentran elevados los niveles plasmáticos de proinsulina, y pueden estar elevados también los niveles de péptido C.

Diagnóstico

El diagnóstico de insulinoma requiere la demostración de niveles altos de insulina en el plasma en el momento de la hipoglucemia. Otras causas de hipoglucemia en ayunas son el uso inadvertido o subrepticio de insulina o agentes hipoglucemiantes orales, las hepatopatías graves, el alcoholismo, la nutrición deficiente y otros tumores extrapancreáticos. La prueba más fiable para diagnosticar el insulinoma es un ayuno de hasta 72 h con determinaciones de glucosa, péptido C e insulina en suero cada 4 a 8 h. Si en algún momento el paciente presenta síntomas o sus niveles de glucemia se encuentran persistentemente por debajo de 2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml), se terminará la prueba y se volverán a obtener muestras para los estudios mencionados antes de administrar glucosa. Entre 70 y 80% de los enfermos con insulinoma desarrollarán hipoglucemia durante las primeras 24 h, y 98% hacia las 48 h. En los sujetos normales no obesos, los niveles de insulina en suero disminuyen a <43 pmol/L (<6 μU/ml) cuando la glucemia disminuye a ≤2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml), siendo el cociente insulina:glucosa <0.3 (en mg/100 ml). Además de un nivel de insulina >6 μU/ml cuando la glucemia es ≤40 mg/100 ml, algunos investigadores también exigen una elevación del péptido C y del nivel de proinsulina en suero, o un cociente insulina:glucosa >0.3, o las tres cosas a la vez, para establecer el diagnóstico de insulinoma. El uso subrepticio de insulina o de agentes hipoglucemiantes es difícil de distinguir de los síntomas del insulinoma. La combinación de los niveles de proinsulina (normales en los usuarios de insulina/agentes hipoglucemiantes exógenos), de péptido C (bajos en los usuarios de insulina exógena), de anticuerpos contra la insulina (positivos en los usuarios de insulina exógena) y de sulfonilureas en suero o plasma permitirán establecer el diagnóstico correcto.

Tratamiento

Sólo 5 a 15% de los insulinomas son malignos; por tanto, después de obtener las imágenes apropiadas (véase más adelante en este capítulo), se llevará a cabo la intervención quirúrgica. Entre 75 y 95% de los pacientes curan con cirugía. Antes de llevar a cabo la operación, se puede controlar la hipoglucemia mediante frecuentes comidas pequeñas y el uso de diazóxido (150 a 800 mg/día). El diazóxido es una benzotiadiazida cuyo efecto hiperglucémico se atribuye a la inhibición de la liberación de insulina; 50 a 60% de los pacientes responden al diazóxido. Sus efectos secundarios son: retención de sodio y síntomas gastrointestinales, como náusea. Otros agentes eficaces en algunos pacientes son el verapamilo y la difenilhidantoína. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido, tienen eficacia aguda en 40% de los pacientes. Sin embargo, es necesario utilizar el octreótido con cuidado, ya que inhibe la secreción de hormona del crecimiento y puede alterar los niveles de glucagon en plasma, agravando de esta manera la hipoglucemia en algunos casos.

En 5 a 15% de los pacientes con insulinomas malignos se utilizan al principio los agentes antes mencionados o análogos de la somatostatina. Si no resultan eficaces, se han empleado diversos tratamientos antitumorales, como la embolización de la arteria hepática, la quimioembolización o la quimioterapia. Éstos se describirán más adelante.

Glucagonomas

Un glucagonoma es un tumor endocrino del páncreas que secreta cantidades excesivas de glucagon, lo que origina un síndrome típico que se caracteriza por dermatitis, intolerancia a la glucosa o diabetes y pérdida de peso. Estos tumores se presentan en personas de entre 45 y 70 años de edad, y clínicamente van precedidos de una dermatitis característica (eritema nefrolítico migratorio) (67 a 90%), acompañada de intolerancia a la glucosa (40 a 90%), pérdida de peso (66 a 96%), anemia (33 a 85%), diarrea (15 a 29%) y tromboembolia (11 a 24%). El exantema característico por lo general comienza como un eritema anular en los sitios intertriginosos y alrededor de los orificios, ante todo en la ingle y la nalga. Después se eleva y se forman ampollas que dejan erosiones cuando se rompen. Las lesiones surgen y desaparecen. Un dato de laboratorio característico es la hipoamino-acidemia, que ocurre en 26 a 100% de los pacientes.

Los glucagonomas suelen ser ya tumores grandes en el momento en que se establece el diagnóstico, con un tamaño medio de 5 a 10 cm. Entre 50 y 80% se presentan en la cola del páncreas y 50 a 82% ya han establecido metástasis en el momento de la presentación, por lo general al hígado. Los glucagonomas rara vez son extrapancreáticos y casi siempre se presentan de manera individual.

Diagnóstico

El diagnóstico se confirma demostrando un aumento de los niveles plasmáticos de glucagon (normal: <150 µg/L). Los niveles de glucagon en plasma son >1 000 µg/ml en 90%, de entre 500 y 1 000 µg/ml en 7% y <500 µg/ml en 3% de los casos. Un nivel plasmático de glucagon >1 000 µg/L se considera diagnóstico de glucagonoma. Otras enfermedades que producen un aumento en los niveles plasmáticos de glucagon son la insuficiencia renal, la pancreatitis aguda, el hipercortisolismo, la insuficiencia hepática, el ayuno prolongado y la hiperglucagonemia familiar. Estos trastornos no aumentan el glucagon plasmático a >500 µg/L, excepto en la cirrosis.

Tratamiento

En 50 a 80% de los pacientes ya hay metástasis en el momento de la presentación del cuadro clínico, de manera que no es posible la resección quirúrgica con fines curativos. La reducción quirúrgica de la masa tumoral y otros tratamientos antitumorales resultan beneficiosos en los pacientes con enfermedad avanzada y se describirán a continuación. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido o el lanreótido, mejoran el exantema cutáneo en 75% de los pacientes y pueden mejorar la pérdida de peso, el dolor y la diarrea, aunque por lo general no producen ninguna mejoría de la intolerancia a la glucosa.

Síndrome del somatostatinoma

El síndrome del somatostatinoma se debe a un tumor neuroendocrino que secreta cantidades excesivas de somatostatina, que origina un síndrome típico que se caracteriza por diabetes mellitus, enfermedad de la vesícula biliar, diarrea y esteatorrea. Por lo general no se distingue entre los tumores que contienen inmunorreactividad semejante a la somatostatina (somatostatinoma) que son productores y no productores de síndrome clínico (síndrome del somatostatinoma) al secretar somatostatina (11 a 45 y 55 a 89%, respectivamente). En una revisión de 173 casos de somatostatinomas, sólo 11% mostraron relación con el síndrome del somatostatinoma. La edad promedio de los pacientes fue de 51 años. El somatostatinoma ocurre principalmente en el páncreas y el intestino delgado, y en cada uno de estos sitios es diferente la frecuencia de los síntomas. Cada uno de los síntomas habituales es más común en los somatostatinomas pancreáticos que en los intestinales: diabetes mellitus (95 frente a 21%), enfermedad de vesícula biliar (94 frente a 43%), diarrea (92 frente a 38%), esteatorrea (83 frente a 12%), hipoclorhidria (86 frente a 12%) y pérdida de peso (90 frente a 69%). Los somatostatinomas se presentan en el páncreas en 56 a 74% de los casos, y la ubicación primaria es la cabeza pancreática. Los tumores suelen ser solitarios (90%) y de gran magnitud, con un tamaño medio de 4.5 cm. Las metástasis hepáticas son frecuentes (69 a 84% de los pacientes).

La somatostatina es un tetradecapéptido (fig. 329-2) que se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central y en el tubo digestivo, donde funciona como un neurotransmisor o tiene acciones paracrinas y autocrinas. Es un inhibidor potente de muchos procesos, entre los que se incluyen la liberación de casi todas las hormonas, la secreción de ácido, la secreción intestinal y pancreática, y la absorción intestinal. La mayor parte de las manifestaciones clínicas guardan relación directa con estas acciones inhibitorias.

Diagnóstico

En la mayor parte de los casos los somatostatinomas se encuentran casualmente en el momento de realizar una colecistectomía o durante una endoscopia. La presencia de cuerpos de psamoma en un tumor duodenal hará despertar la sospecha de este diagnóstico. Los tumores duodenales que contienen somatostatina cada vez se asocian más a la enfermedad de von Recklinghausen. La mayor parte de ellos no producen síndrome del somatostatinoma. El diagnóstico de este síndrome requiere la elevación de los niveles plasmáticos de somatostatina.

Tratamiento

A menudo, los tumores pancreáticos ya han producido metástasis en el momento de presentarse (70 a 92%), en tanto que sólo 30 a 69% de los somatostatinomas de intestino delgado establecen metástasis. La cirugía es el tratamiento indicado en los pacientes que no tienen metástasis hepáticas difusas. Los pacientes con síndrome del somatostatinoma también mejoran con el octreótido.

VIPomas

Los VIPomas son tumores endocrinos que secretan cantidades excesivas de péptido intestinal vasoactivo (VIP), lo que origina un síndrome típico que se caracteriza por diarrea líquida de gran volumen, hipocaliemia y deshidratación. Este síndrome también se denomina síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático o síndrome WDHA, por la diarrea líquida (w*atery* d*iarrhea*), la h*ipocaliemia* y la *a*clorhidria que algunos pacientes desarrollan. La edad promedio de los enfermos es de 49 años; sin embargo, puede presentarse en niños y, cuando esto ocurre, por lo general se debe a un ganglioneuroma o a un ganglioneuroblastoma.

Los principales síntomas son: diarrea de gran volumen (100%) y lo bastante grave como para ocasionar hipocaliemia (80 a 100%), deshidratación (83%), hipoclorhidria (54 a 76%) y sofocos (20%). La diarrea es de carácter secretorio, persiste durante el ayuno y casi siempre asciende a >1 L/día y >3 L/día en 70%. La mayoría de los pacientes no presentan esteatorrea concomitante (16%) y el aumento del volumen fecal se debe a la mayor excreción de sodio y potasio, los cuales, con los aniones correspondientes, contribuyen a la osmolalidad de las heces. Los pacientes a menudo tienen hiperglucemia (25 a 50%) e hipercalcemia (25 a 50%).

El péptido intestinal vasoactivo es un péptido de 28 aminoácidos que constituye un neurotransmisor importante, presente en todo el sistema nervioso central y el tubo digestivo. Sus acciones conocidas son la estimulación de la secreción de cloro por el intestino delgado y diversos efectos en la contractilidad del músculo liso, la inhibición de la secreción de ácido y efectos vasodilatadores que explican la mayor parte de las manifestaciones del síndrome clínico.

En el adulto, entre 80 y 90% de los VIPomas son de localización pancreática; los restantes casos son feocromocitomas secretores de péptido intestinal vasoactivo, carcinoides intestinales y rara vez ganglioneuromas. Estos tumores por lo general no son múltiples, 50 a 75% afectan a la cola pancreática y 37 a 68% tienen metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico. En los niños <10 años, el síndrome suele deberse a ganglioneuromas o ganglioblastomas, que son menos malignos y constituyen 10% de los VIPomas del adulto.

Diagnóstico

El diagnóstico requiere la demostración de niveles altos de péptido intestinal vasoactivo en plasma y la presentación de diarrea de gran volumen. Un volumen fecal <700 ml/día descarta el diagnóstico de VIPoma. Haciendo ayunar al paciente pueden descartarse diversas causas que pueden ocasionar diarrea intensa. Otras enfermedades que originan diarrea secretoria de gran volumen son los gastrinomas, el abuso crónico de laxantes, el síndrome carcinoide, la mastocitosis generalizada, rara vez el cáncer medular de tiroides, la diarrea diabética y el SIDA. De estos trastornos, sólo los VIPomas producen aumentos plasmáticos notables de péptido intestinal vasoactivo.

Tratamiento

El tratamiento inicial más importante consiste en corregir la deshidratación, la hipocaliemia y las pérdidas de electrólitos, así como en realizar una reposición hidroelectrolítica. Estos pacientes

requieren 5 L/día de líquido y >350 meq/día de potasio. Dado que 37 a 68% de los adultos con VIPomas ya tienen metástasis hepáticas al presentarse, un número importante de pacientes no puede curarse con cirugía. En estos casos, los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido o el lanreótido, son los medicamentos de elección.

El octreótido controlará la diarrea en 87% de los pacientes. En quienes no responden, la combinación de glucocorticoides y octreótido ha resultado de utilidad en un pequeño número de casos. Se ha comunicado que otros medicamentos de utilidad en pequeños números de pacientes son la prednisona (60 a 100 mg/día), la clonidina, la indometacina, las fenotiazinas, la loperamida, la lidamidina, el litio, el propranolol y la metoclopramida.

El tratamiento de la enfermedad avanzada con embolización, quimioembolización y quimioterapia también es de utilidad (véase más adelante en el presente capítulo).

Tumores endocrinos del páncreas no funcionales

Los tumores endocrinos del páncreas no funcionales son los tumores endocrinos que se originan en esta glándula y que no secretan productos o secretan productos que no ocasionan ningún síndrome clínico específico. Los síntomas se deben por completo al tumor en sí. Los tumores endocrinos pancreáticos no funcionales casi siempre secretan cromogranina A (90 a 100%), cromogranina B (90 a 100%), PP (58%), gonadotropina coriónica humana alfa (*human chorionic gonadotropin*, hCG) (40%) y β-hCG (20%), pero ninguna de estas sustancias produce ningún síndrome específico. Ya que los síntomas se deben al tumor en sí, los pacientes con tumores endocrinos del páncreas no funcionales por lo general se presentan en una etapa de la enfermedad en la que ya hay tumores invasores y metástasis hepáticas (64 a 92%), siendo los tumores por lo general de gran tamaño (72% tienen un tamaño >5 cm). Estas neoplasias suelen ser solitarias, excepto en los pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, en quienes son múltiples y ocurren principalmente en la cabeza del páncreas. Aunque estos tumores no producen ningún síndrome funcional, los estudios inmunocitoquímicos demuestran que sintetizan múltiples péptidos, no pudiendo distinguirse de los tumores funcionales por la inmunocitoquímica.

Los síntomas más comunes son: dolor abdominal (30 a 80%), ictericia (20 a 35%), pérdida de peso, fatiga y hemorragia; 10 a 15% se encuentran casualmente. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de cinco años.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por confirmación histológica en un paciente que tiene un tumor endocrino pancreático sin síntomas clínicos, ni las elevaciones de los niveles plasmáticos de hormonas propias de los otros síndromes establecidos. Aunque los niveles de cromogranina A están altos en casi todos los pacientes, esto no es específico de esta enfermedad y se puede encontrar en los tumores endocrinos del páncreas funcionales, los carcinoides y otros trastornos neuroendocrinos. El PP plasmático aumenta en 22 a 71% de los pacientes, lo que constituye un dato muy sugestivo para el diagnóstico en los enfermos que presentan una masa pancreática, ya

que suele resultar normal en las personas con adenocarcinomas pancreáticos. La elevación del péptido pancreático en plasma no es diagnóstica de este tumor, ya que sus valores son altos en otros procesos, como la insuficiencia renal crónica, la edad avanzada, los trastornos inflamatorios y la diabetes.

Tratamiento

Lamentablemente, la resección quirúrgica curativa puede considerarse sólo en una minoría de pacientes, por la alta frecuencia de metástasis. No es necesario dirigir el tratamiento contra el tumor en sí (véase más adelante en este capítulo).

GRFomas

Los GRFomas son tumores endocrinos que secretan cantidades excesivas de GRF, lo cual produce acromegalia. La verdadera frecuencia de este síndrome se desconoce. El GRF es un péptido de 44 aminoácidos y 25 a 44% de los tumores endocrinos del páncreas tienen inmunorreactividad de GRF, si bien éste rara vez se secreta. Los GRFomas son tumores pulmonares en 47 a 54% de los casos, tumores endocrinos del páncreas en 29 a 30% y carcinoides del intestino delgado en 8 a 10%; hasta 12% se presentan en otros sitios. Los pacientes tienen una edad promedio de 38 años y los síntomas casi siempre se deben a acromegalia o al tumor en sí. La acromegalia causada por los GRFomas es indistinguible de la acromegalia típica. Los tumores pancreáticos suelen ser de gran tamaño (>6 cm) y existen metástasis hepáticas en 39% de los casos. Se sospecharán en todo paciente con acromegalia y una tumoración abdominal, en los enfermos con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 y acromegalia, y en aquéllos con un adenoma hipofisario y acromegalia o hiperprolactinemia, lo que ocurre en 70% de los GRFomas. Éstos representan una causa frecuente de acromegalia. El diagnóstico se establece llevando a cabo análisis en plasma para detectar la presencia de GRF y hormona del crecimiento. El nivel normal de GRF es <5 μg/L en el varón y <10 μg/L en la mujer. La mayor parte de los GRFomas se caracterizan por un nivel plasmático de GRF ≥300 μg/L. Los pacientes con GRFomas también tienen aumentado el nivel plasmático de factor de crecimiento semejante a la insulina 1, de forma parecida a lo que ocurre en la acromegalia clásica. La cirugía es el tratamiento indicado cuando no hay metástasis difusas. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido o el lanreótido, son los agentes preferibles, y 75 a 100% de los pacientes responden a ellos.

Otros síndromes raros por tumor endocrino pancreático

El síndrome de Cushing (ACTHoma) debido a un tumor endocrino del páncreas se presenta en 4 a 16% de todos los casos de síndrome de Cushing ectópicos. Ocurre en 5% de los casos de gastrinomas esporádicos, casi siempre en pacientes con metástasis hepáticas, y es un factor de pronóstico desfavorable independiente. Rara vez se comunica hipercalcemia paraneoplásica, debido a que los tumores endocrinos pancreáticos liberan péptido relacionado con la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP), una sustancia semejante a la hormona paratiroidea, o un factor desconocido. Los tumores suelen ser de gran tamaño y por lo general ya han producido

metástasis hepáticas cuando se diagnostican. La mayor parte (88%) se deben, al parecer, a la liberación de PTHrP. Los tumores endocrinos del páncreas a veces producen síndrome carcinoide. Los PET que secretan calcitonina parece que originan un síndrome clínico específico. Hasta 50% de los pacientes manifiestan diarrea, que desaparece con la resección del tumor. Esto podría ser un síndrome definido a juzgar por el dato de que 25 a 42% de los pacientes con cáncer medular de tiroides y con hipercalcitonemia desarrollan diarrea, probablemente secundaria a un trastorno de la motilidad. Ésta se clasifica en el cuadro 329-2 como trastorno específico posible en virtud de que se han descrito muy pocos casos. Se ha comunicado un tumor endocrino del páncreas productor de renina en un paciente que presentó hipertensión (cuadro 329-2). La ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos con efecto liberador de hormona del crecimiento y una fuerte influencia sobre el apetito, entre otras funciones. Aun cuando es detectable por medios inmunohistoquímicos en casi todos los pacientes con tumores endocrinos pancreáticos, sólo uno de 24 pacientes (4%) con tumores endocrinos pancreáticos tuvo niveles altos de ghrelina en plasma; el paciente se encontraba asintomático, lo que sugiere que no hay ningún síndrome específico que se relacione con la liberación de ghrelina por un tumor endocrino pancreático.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Localización del tumor

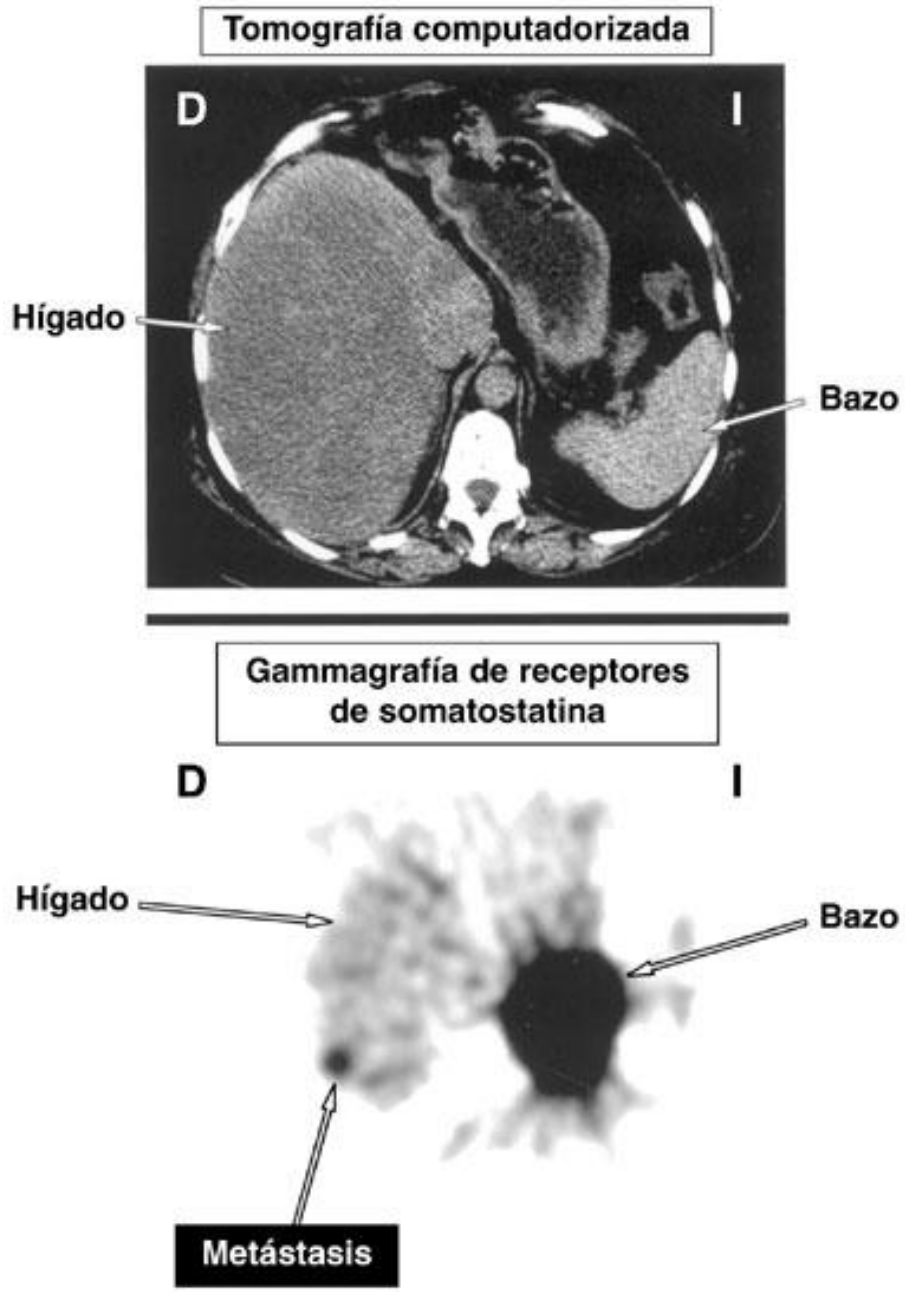
La localización del tumor primario y la valoración de la magnitud de la enfermedad son esenciales para el tratamiento apropiado de todos los carcinoides y los tumores endocrinos pancreáticos. Sin estudios de localización apropiados no es posible: 1) definir si el paciente es apto para la resección curativa o la cirugía citorreductiva, o si requiere tratamiento antitumoral 2) ni pronosticar el pronóstico del paciente.

Se utilizan múltiples métodos para localizar el tumor en los dos tipos de tumores neuroendocrinos, entre los que se incluyen los estudios de imagen habituales (tomografía computadorizada, resonancia magnética [*magnetic resonance imaging*, MRI], ecografía transabdominal, angiografía selectiva) y la gammagrafía de receptores de somatostatina (*somatostatin receptor scintigraphy*, SRS). En los tumores endocrinos pancreáticos, la ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasound*, EUS) y la localización funcional mediante valoración de los gradientes hormonales en sangre venosa son también de utilidad. Los carcinoides bronquiales suelen detectarse mediante una radiografía simple de tórax y evaluarse a través de la tomografía computadorizada. Los carcinoides rectales, duodenales, colónicos y gástricos se suelen detectar mediante un examen endoscópico gastrointestinal.

Los tumores endocrinos pancreáticos y los tumores carcinoides a menudo expresan en exceso receptores de somatostatina de gran afinidad, tanto los primarios como los metastásicos. De los cinco tipos de receptores de somatostatina (sst_{1-5}), el octreótido radiomarcado se une con gran afinidad al sst_2 y el sst_5, y en menor grado al ss_3, teniendo muy baja afinidad por el sst_1 y el sst_4. Casi todos los tumores carcinoides y los tumores endocrinos pancreáticos expresan sst_2, y muchos también tienen los otros cuatro subtipos de sst. La interacción con estos receptores puede emplearse para localizar tumores neuroendocrinos mediante octreótido marcado con (^{111}In-DTPA-D-Phe^1) (fig. 329-2) y gammagrafías (SRS), así como para tratar el estado de exceso hormonal con octreótido o lanreótido. Debido a su sensibilidad y capacidad para localizar tumores en todo el organismo a la vez, la gammagrafía de radioisótopos es en la actualidad la modalidad de imagen preferente para localizar tanto los tumores neuroendocrinos primarios como sus metástasis. Este estudio permite localizar el tumor en 73 a 89% de los pacientes con carcinoides y en 56 a 100% de los que presentan tumores endocrinos pancreáticos, a excepción de los insulinomas. Los insulinomas suelen ser pequeños y tienen bajas densidades de receptores de SRS, lo que hace que

sean positivos en la gammagrafía en sólo 12 a 50% de los casos. La gammagrafía tiene mayor sensibilidad que los estudios de imagen habituales para localizar tanto el tumor primario como sus metástasis. En la figura 329-3 se muestra un ejemplo de la mayor sensibilidad de la gammagrafía en un paciente con gastrinoma. La tomografía computadorizada (fig. 329-3, *arriba*) no mostró ninguna enfermedad tras la resección del tumor primario; sin embargo, la hipergastrinemia persistió y la gammagrafía con radioisótopos demostró una metástasis hepática (fig. 329-3, *abajo*). En ocasiones se observan respuestas positivas falsas en la gammagrafía (12% en un estudio) debido a que muchos otros tejidos normales y enfermedades pueden originar altas densidades de receptores de sst: por ejemplo, granulomas (sarcoide, tuberculosis, etc.), enfermedades del tiroides (bocio, tiroiditis) y linfocitos activados (linfomas, infecciones de heridas). En los tumores endocrinos del páncreas ubicados en esta glándula, la ecografía endoscópica es muy sensible para localizar 77 a 93% de los insulinomas, que ocurren casi exclusivamente en el páncreas. Esta modalidad ecográfica es menos sensible para los tumores extrapancreáticos. Si se identifican metástasis hepáticas mediante la gammagrafía de receptores de somatostatina, se recomienda realizar después una tomografía computadorizada o una resonancia magnética para evaluar el tamaño y la localización exacta de las metástasis, ya que la gammagrafía de receptores de somatostatina no brinda información sobre el tamaño del tumor. La localización funcional mediante valoración de los gradientes hormonales después de inyecciones intraarteriales de calcio en los insulinomas (insulina), o de los gradientes de gastrina tras la inyección de secretina en el gastrinoma, es un método sensible que resulta positivo en 80 a 100% de los pacientes. Sin embargo, este método sólo permite la localización regional y se reserva para aquellos casos en que resultan negativas otras modalidades de imagen.

FIGURA 329-3.



Capacidad de la tomografía computadorizada (*arriba*) o de la gammagrafía de receptores de la somatostatina (*abajo*) para localizar los gastrinomas metastásicos de hígado en un paciente con síndrome de Zollinger-Ellison.

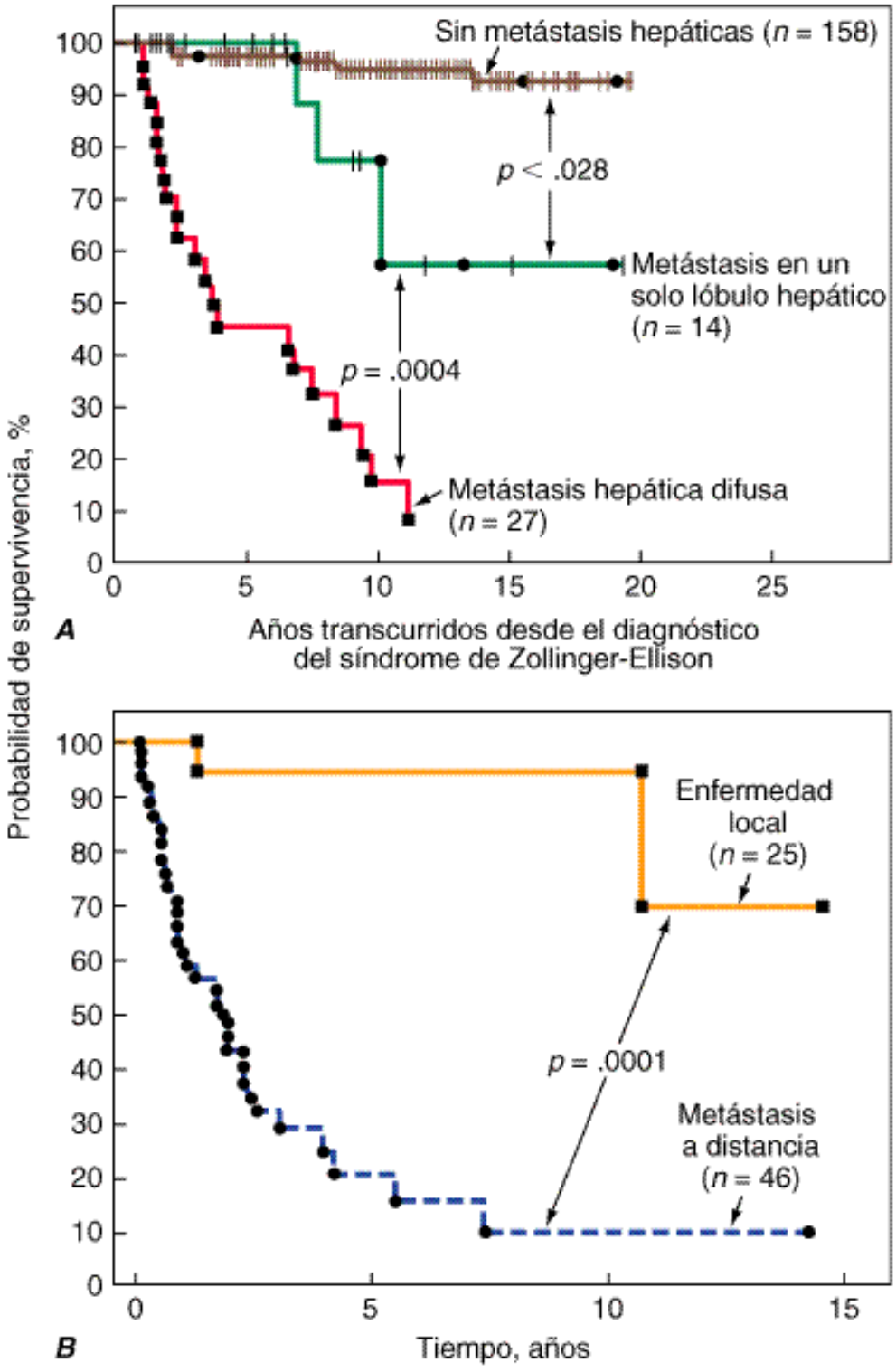
Tratamiento

Enfermedad avanzada (enfermedad metastásica difusa)

El factor pronóstico individual más importante para la supervivencia es la presencia de metástasis hepáticas (fig. 329-4). En los pacientes con carcinoides del intestino anterior sin metástasis hepáticas, la supervivencia a cinco años es de 95%; en caso de metástasis a distancia, es de 20% (fig. 329-4, *abajo*). En el caso de los gastrinomas, la supervivencia a cinco años sin metástasis hepáticas es de 98%; cuando hay metástasis limitadas a un lóbulo hepático, es de 78%, y en los pacientes con metástasis difusas es de 16% (fig. 329-4, *arriba*). Por tanto, es importante el tratamiento de la enfermedad metastásica avanzada. Existen varias modalidades diferentes que son eficaces, como, por ejemplo, la cirugía citorreductiva (resección de todo tumor visible), el tratamiento con quimioterapia, los análogos de la somatostatina, el interferón alfa, la embolización

hepática sola o con quimioterapia (quimioembolización), la radioterapia y el trasplante hepático.

FIGURA 329-4.



Efecto de la presencia y extensión de metástasis hepáticas sobre la supervivencia de los pacientes con gastrinoma (*arriba*) o tumores carcinoides (*abajo*). (*El cuadro de arriba se dibujó considerando los datos de 199 pacientes con gastrinomas, modificados a partir de F Yu et al: J Clin Oncol 17:615, 1999. El recuadro de abajo se dibujó con datos de 71 pacientes con tumores carcinoides del intestino anterior. Reproducido a partir de EW McDermott et al: Br J Surg 81:1007, 1994;* reproducido con autorización.)

Tratamientos antitumorales específicos

La cirugía citorreductiva, lamentablemente, sólo es posible en 9 a 22% de los pacientes que

presentan metástasis hepáticas limitadas. Aunque no hay estudios aleatorizados que demuestren que prolonga la vida de los pacientes, los resultados de varios estudios sugieren que posiblemente aumente la supervivencia, por lo que se recomienda siempre que resulte posible.

La quimioterapia en los tumores carcinoides metastásicos en general ha sido desalentadora, obteniéndose tasas de respuesta de 0 a 40% con las diversas combinaciones de dos o tres fármacos. La quimioterapia de los tumores endocrinos pancreáticos ha tenido más éxito y se han comunicado reducciones tumorales en 30 a 70% de los pacientes. El régimen actual preferente es la estreptozocina y la doxorrubicina.

Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido y el lanreótido, y el interferón alfa rara vez reducen el tamaño del tumor (es decir, lo hacen en 0 a 17%); no obstante, estos agentes tienen efectos tumoristáticos y detienen el ulterior crecimiento en 26 a 95% de los pacientes con tumores neuroendocrinos. No se ha establecido cuánto tiempo dura la estabilización del tumor o si prolonga la supervivencia. Los análogos de la somatostatina pueden inducir la apoptosis en los tumores carcinoides.

La embolización hepática y la quimioembolización (con dacarbacina, cisplatino, doxorrubicina, 5-fluorouracilo o estreptozocina) pueden disminuir la masa tumoral y ayudar a controlar los síntomas del estado de exceso hormonal. Estas modalidades se reservan normalmente para los casos en que fracasa el tratamiento con análogos de la somatostatina, interferón (carcinoide) o quimioterapia (tumores endocrinos del páncreas). La embolización, cuando se combina con un tratamiento con octreótido e interferón alfa, reduce el avance del tumor significativamente más que la embolización y el octreótido solos en los pacientes con carcinoides avanzados del intestino medio.

La radioterapia con análogos de la somatostatina radiomarcados (fig. 329-2), que son interiorizados por los tumores, es un método que se está investigando. Se están utilizando tres radioisótopos diferentes. Se están empleando dosis altas de octreótido con ^{111}In-DTPA-D-Phe^{1} (emite rayos gamma, conversión interna y electrones de Auger) y el itrio-90 (emite partículas beta de gran energía) acoplado mediante un grupo DOTA-quelante (fig. 329-2) al octreótido o el octreotato, así como análogos acoplados a ^{177}Lu (emite rayos beta y gamma). En un estudio, el tratamiento con el ^{111}In o compuestos de ^{177}Lu produjo la estabilización del tumor en 41 y 40% de los casos, respectivamente, y un menor tamaño del tumor en 30 y 38%, en pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos avanzados. La radioterapia antihormonal es de utilidad en los pacientes con enfermedad metastásica avanzada y difusa.

Se ha abandonado el uso del trasplante hepático para el tratamiento de la mayoría de los tumores metastásicos de hígado. Sin embargo, en los tumores neuroendocrinos todavía se considera esta modalidad. En una revisión reciente de 103 casos de tumores neuroendocrinos malignos (48 tumores endocrinos del páncreas, 43 carcinoides), las tasas de supervivencia a dos y cinco años fueron de 60 y 47%, respectivamente. Sin embargo, la supervivencia libre de recurrencia fue baja (<24%). En los pacientes más jóvenes con tumores neuroendocrinos metastásicos limitados al

hígado podría estar justificado el trasplante hepático.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Alexander RA, Jensen RT: Pancreatic endocrine tumors, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th ed, VT DeVita et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1788–1813

Caplin ME et al: Carcinoid tumour. Lancet 352:799, 1998. [PMID: 9737302]

Corleto VD et al: Molecular insights into gastrointestinal neuroendocrine tumors: Importance and recent advances. Dig Liver Dis 34:668, 2002 [PMID: 12405256]

Jensen RT, Doherty GM: Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, VT DeVita et al (eds), 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1813–1833

Jensen RT, Norton JA: Pancreatic endocrine tumors, in *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 7th ed, M Feldman et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2002, pp 988–1016

Kulke MH, Mayer RJ: Carcinoid tumors. N Engl J Med 340:858, 1999 [PMID: 10080850]

Kwekkeboom D et al: Peptide receptor imaging and therapy. J Nucl Med 41:1704, 2000 [PMID: 11038002]

Metz DC, Jensen RT: Endocrine tumors of the gastrointestinal tract, in AK Rustgi, JM Crawford (eds): *Gastrointestinal Cancers.* Edinburgh, Saunders, 2003, pp 681–720

Modlin IM et al: A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 97:934, 2003 [PMID: 12569593]

O'Shea D, Bloom SR (guest eds): Gastrointestinal endocrine tumours. Baillieres Clin Gastroenterol 10:555, 1996

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos neoplásicos que afectan a múltiples órganos endocrinos

Varios trastornos genéticos favorecen las neoplasias de las glándulas endocrinas y ocasionan síndromes de hipersecreción hormonal (cuadro 330-1). Actualmente se dispone de pruebas genéticas de detección basadas en el DNA para estos trastornos, pero el tratamiento eficaz de los mismos requiere la comprensión amplia tanto de la neoplasia endocrina como de las características clínicas que puede manifestar cada paciente.

Cuadro 330-1. Asociaciones de enfermedades en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN)

MEN1	MEN2	Síndromes mixtos
Hiperplasia o adenoma paratiroideos	MEN 2A	Síndrome de von Hippel-Lindau, feocromocitoma, tumor de células insulares, carcinoma de células renales, hemangioblastoma del sistema nervioso central, angiomas retinianos
Hiperplasia, adenoma o carcinoma de células insulares	MTC	Neurofibromatosis con rasgos de MEN1 o MEN2
Hiperplasia o adenoma hipofisarios	Feocromocitoma	Complejo de Carney
Otras manifestaciones menos frecuentes; carcinoide de intestino anterior, feocromocitoma, lipomas subcutáneos o viscerales	Hiperplasia o adenoma paratiroideos	Mixomas de corazón, piel y mama
	Amiloidosis de liquen cutáneo	Pigmentación cutánea moteada
	Enfermedad de Hirschsprung	Tumores hipofisarios productores de GH, testiculares y suprarrenales
	MTC familiar	Schwannomas de nervios periféricos
	MEN2B	
	MTC	
	Feocromocitoma	

	Neuromas mucosos y del tubo digestivo	
	Rasgos marfanoides	

Nota: MTC, carcinoma medular de tiroides.

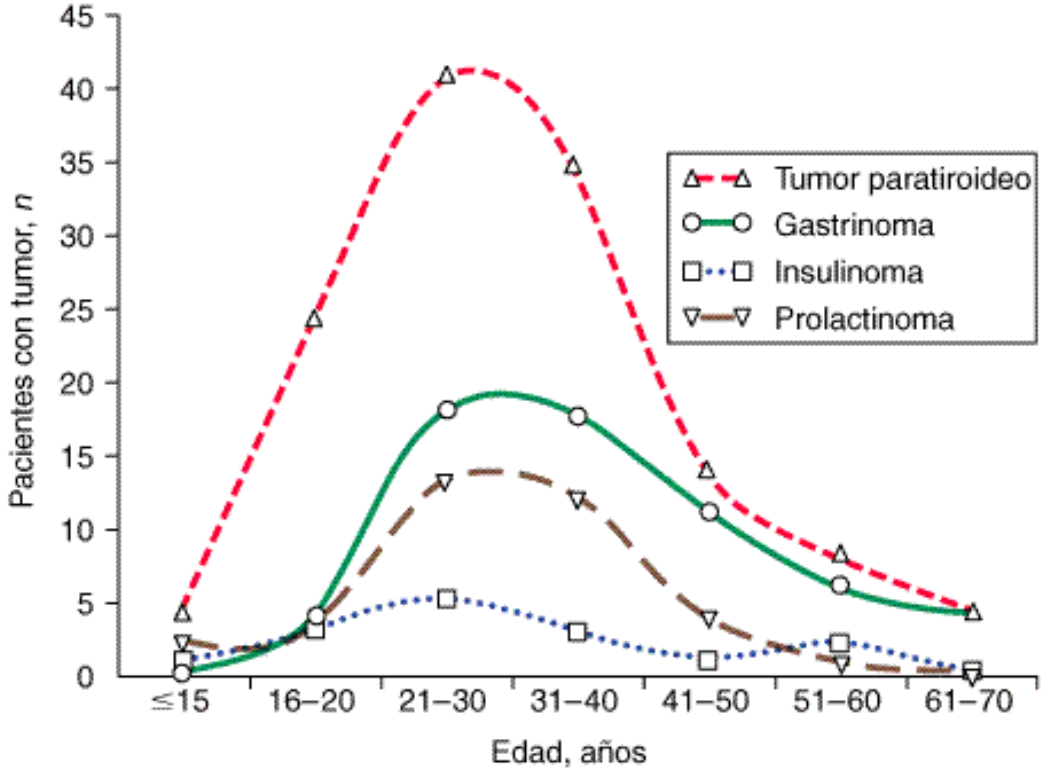
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1

Manifestaciones clínicas

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) 1, o síndrome de Wermer, es un síndrome genético autosómico dominante caracterizado por neoplasias de paratiroides, hipófisis, de los islotes pancreáticos y de otras células neuroendocrinas (cuadro 330-1). Cada niño nacido de un progenitor afectado tiene una probabilidad de 50% de heredar el gen. La penetrancia variable de los diversos componentes neoplásicos puede hacer difícil el diagnóstico diferencial.

El *hiperparatiroidismo* es la manifestación más frecuente de MEN1. Puede desarrollarse en estos casos hipercalcemia durante la adolescencia, y la mayoría de las personas que sufren este síndrome están afectadas al cumplir 40 años (fig. 330-1). Los cambios neoplásicos del hiperparatiroidismo ejemplifican uno de los aspectos cardinales de los tumores endocrinos de MEN1: la multicentricidad. Los cambios neoplásicos afectan de manera inevitable a varias glándulas paratiroides, lo que vuelve difícil el tratamiento quirúrgico. La detección sistemática del hiperparatiroidismo se logra con la medición del calcio plasmático, corregido según la albúmina, o midiendo el calcio iónico. El diagnóstico se establece mediante el hallazgo de concentraciones plasmáticas elevadas de calcio y de hormona paratiroidea intacta. Las características clínicas del hiperparatiroidismo en la MEN1 no difieren esencialmente de las del hiperparatiroidismo esporádico y comprenden litiasis renal con cálculos calcificados, alteraciones óseas y trastornos digestivos y musculoesqueléticos (cap. 332).

FIGURA 330-1.



Edad de comienzo de la expresión de tumores endocrinos en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1). Datos obtenidos de análisis retrospectivos para la hiperfunción de cada órgano endocrino en 130 casos de MEN1. La edad de comienzo es la del primer síntoma o, en tumores asintomáticos, la edad en el momento del primer hallazgo anormal en una prueba de detección sistemática. La tasa de diagnósticos de hiperparatiroidismo aumenta bruscamente entre los 16 y 20 años de edad. (Reimpreso con permiso de *S Marx et al: Ann Intern Med 129:484, 1998.*)

Entre otros trastornos familiares que se acompañan de hipercalcemia se encuentra el hiperparatiroidismo familiar aislado, categorización amplia que abarca por lo menos dos tipos, HRPT1 y HRPT2. El primer tipo, HRPT1, se caracteriza por hiperplasia paratiroidea y adenomatosis familiares. El HRPT2, se caracteriza por adenomas paratiroideos quísticos múltiples y fibromas osificantes del maxilar inferior. Recientemente se identificaron mutaciones inactivadoras del gen que codifica a la parafibromina en casi todas las familias que padecían HRPT2. El análisis subsecuente de este gen en familias con HRPT1 indica que algunos pacientes que lo padecen tienen mutaciones del gen HRPT2. Las mutaciones inactivadoras del gen HRPT2 se encuentran también con frecuencia en los casos de cánceres paratiroideos esporádicos. Debe considerarse también en el diagnóstico diferencial el síndrome MEN2 (que se describirá más adelante en este capítulo). Otra causa de hipercalcemia familiar es la hipocalciuria hipercalcémica familiar (*familial hypercalcemic hypocalciuria*, FHH), forma autosómica dominante de hipercalcemia producida por mutaciones inactivadoras del sensor del calcio, un receptor acoplado con una proteína G transmembranal que se encuentra en el tejido paratiroideo y en el riñón (cap. 332). La hipercalcemia relacionada con los síndromes MEN1, MEN2, HRPT1 y HRPT2 se caracteriza por aumento de la excreción urinaria de calcio (razón de depuración entre calcio y creatinina >0.01), en tanto que en caso de FHH la hipercalcemia se acompaña de excreción urinaria baja de calcio (razón de depuración entre calcio y creatinina <0.01). Otro aspecto distintivo consiste en que la concentración sérica de calcio rara vez está elevada al nacer en pacientes con MEN 1, pero a menudo sí lo está en los recién nacidos con hipocalciuria hipercalcémica familiar.

La diferenciación del hiperparatiroidismo del síndrome MEN1 y otras formas de hiperparatiroidismo primario familiar suele basarse en antecedentes familiares, aspectos histológicos del tejido paratiroideo extirpado y, en ocasiones, observación a largo plazo para ver si se desarrollan otras manifestaciones de MEN1. La hiperplasia paratiroidea es una de las causas más frecuentes de hiperparatiroidismo en MEN1, aunque también se han descrito adenomas únicos y múltiples. La hiperplasia de una o más glándulas paratiroides es frecuente en pacientes jóvenes; los adenomas suelen presentarse en pacientes mayores o en aquéllos con enfermedad de larga evolución.

La segunda manifestación más frecuente en MEN1 es la *neoplasia de los islotes pancreáticos*, que suele presentarse al mismo tiempo que el hiperparatiroidismo (fig. 330-1). El aumento de hormonas de los islotes pancreáticos incluye al polipéptido pancreático (75 a 85%), gastrina (60%; síndrome de Zollinger-Ellison [*Zollinger-Ellison syndrome*, ZES]), insulina (25 a 35%), péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) (3 a 5%; síndrome de Verner-Morrison o síndrome de diarrea acuosa), glucagon (5 a 10%) y somatostatina (1 a 5%). En raras ocasiones estos tumores pueden sintetizar corticotropina (hormona adrenocorticotrópica) (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), hormona liberadora de la hormona del crecimiento (*growth hormone-releasing hormone*, GHRH), productos génicos de la calcitonina, neurotensina, péptido inhibidor gástrico y otros. Muchos de estos tumores sintetizan más de un péptido. Las neoplasias pancreáticas difieren de otros componentes de MEN1 en que aproximadamente la tercera parte de los tumores presentan características de malignidad, incluidas las metástasis hepáticas (cap. 329).

El diagnóstico de tumores de células de los islotes pancreáticos se puede lograr mediante identificación de un síndrome clínico característico, mediciones de hormonas tras un estímulo de provocación o sin él, o por técnicas radiológicas. Una forma de diagnóstico consiste en realizar estudios anuales de detección sistemática en sujetos de riesgo, con medición de las concentraciones basales y tras estímulo con comida del polipéptido pancreático, para identificar estos tumores lo antes posible. Este método de detección sistemática se basa en que la extirpación quirúrgica radical de los tumores de los islotes en una etapa precoz puede resultar curativa. Otras modalidades consisten en la medición de las concentraciones plasmáticas de gastrina y polipéptido pancreático cada dos a tres años, asumiendo el hecho de que las neoplasias pancreáticas se detectarán en una fase más avanzada, pero que podrán controlarse con tratamiento médico si es posible, o extirpación quirúrgica. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de alta resolución en fase precoz constituye la mejor técnica no invasora para identificar estos tumores, pero el método más sensible para la detección de tumores pequeños es la ecografía intraoperatoria.

El síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) se debe a producción excesiva de gastrina, y ocurre en más de la mitad de los pacientes que sufren MEN1 que tienen tumores de células insulares pancreáticas o de tipo carcinoide pequeños en la pared duodenal (fig. 330-1) (cap. 329). Cerca de la cuarta parte de los ZES ocurren en el contexto del síndrome MEN1. Las características clínicas comprenden aumento en la síntesis de ácido gástrico, úlceras pépticas recurrentes, diarrea y esofagitis. La diátesis ulcerosa es resistente al tratamiento conservador con antiácidos. El diagnóstico se establece por el hallazgo de una

secreción ácida gástrica aumentada, elevación de la concentración basal de gastrina (generalmente mayor de 115 pmol/L [200 pg/ml]) y una respuesta excesiva de la gastrina sérica a la estimulación con secretina o calcio. Se deben descartar otras causas de elevación de la gastrina plasmática como la aclorhidria, el tratamiento con antagonistas de los receptores H_2 o con omeprazol, el antro gástrico retenido, la resección del intestino delgado, la obstrucción del vaciamiento gástrico y la hipercalcemia.

El *insulinoma* causa hipoglucemia aproximadamente en la tercera parte de los pacientes con MEN1 portadores de tumores de células de los islotes pancreáticos (fig. 330-1). Los tumores pueden ser benignos o malignos (25%). En ocasiones, el diagnóstico se establece mediante la demostración de hipoglucemia durante un ayuno corto, con elevación simultánea inadecuada de la insulina plasmática y de la concentración de péptido C. Con mayor frecuencia es necesario someter al paciente a un ayuno vigilado de 12 a 72 h para provocar hipoglucemia (cap. 324). Los insulinomas de gran tamaño se pueden localizar mediante CT; los tumores pequeños que no se detectan con técnicas radiológicas pueden identificarse por inyección arteriográfica selectiva de calcio en cada una de las arterias que irrigan el páncreas, con toma de muestras de las venas suprahepáticas para determinar la región anatómica que contiene el tumor. La ecografía intraoperatoria también se ha utilizado para localizar estos tumores, pero los datos de la inyección preoperatoria de calcio resultan útiles para dirigir la pancreatectomía subtotal si se detectan alteraciones múltiples, o no se detectan anomalías, en la ecografía intraoperatoria.

El *glucagonoma* que se presenta en un pequeño porcentaje de pacientes con MEN1 presenta un síndrome que consiste en hiperglucemia, exantema (eritema necrolítico migratorio), anorexia, glositis, anemia, depresión, diarrea y trombosis venosa. En la mitad de los pacientes, aproximadamente, la concentración plasmática de glucagon se encuentra elevada, lo que explica su denominación como *síndrome del glucagonoma*, aunque la elevación plasmática de glucagon en los pacientes con MEN1 no se asocia necesariamente a estos síntomas. Algunos pacientes con este síndrome tienen también concentraciones plasmáticas de ghrelina. El síndrome de glucagonoma puede representar una interacción compleja entre sobreproducción de ghrelina y glucagon y el estado nutricional del paciente.

El *síndrome de Verner-Morrison* o *de la diarrea acuosa* consiste en diarrea acuosa, hipopotasiemia, hipoclorhidria y acidosis metabólica. La diarrea puede ser abundante y casi siempre se encuentra asociada a un tumor de células de los islotes, lo que explica el término de *cólera pancreático*, aunque el síndrome no se limita a los tumores de los islotes pancreáticos y se ha observado en asociación con tumores carcinoides u otros tumores. El síndrome se atribuye a la producción excesiva de VIP, aunque en algunas ocasiones las concentraciones plasmáticas de dicho péptido son normales. La hipercalcemia puede ser causada por efectos del VIP sobre los huesos, así como por hiperparatiroidismo. El diagnóstico diferencial incluye otras causas de diarrea crónica, enfermedades infecciosas o parasitarias, enfermedad intestinal inflamatoria o esprue u otras causas endocrinas como ZES, síndrome carcinoide y carcinoma medular de tiroides.

Los *tumores hipofisarios* aparecen en más de la mitad de los pacientes con MEN1 y tienden a ser multicéntricos, lo que dificulta su tratamiento quirúrgico (cap. 318). Los más comunes son los prolactinomas (fig. 330-1), que se diagnostican mediante el hallazgo de una concentración plasmática

de prolactina mayor de 200 µg/L, con o sin masa hipofisaria detectada mediante imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging,* MRI). Las concentraciones inferiores a 200 µg/L pueden deberse a una neoplasia secretora de prolactina o a la compresión del tallo hipofisario por un tipo diferente de tumor hipofisario. El segundo síndrome por orden de frecuencia es la acromegalia, causada por exceso de producción de hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) por tumores hipofisarios en la MEN1 (cap. 318), aunque en casos raros se debe a la síntesis de GHRH por un tumor de células de los islotes (véase antes en este capítulo). También puede presentarse enfermedad de Cushing, por un tumor hipofisario productor de ACTH, o por la producción ectópica de ACTH o de CRH por otros tumores en el síndrome MEN1 como células de los islotes o tumores carcinoides. El diagnóstico de enfermedad de Cushing hipofisaria se logra de forma ideal mediante la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona o con la medición de ACTH en muestras de sangre venosa del seno petroso, tras la inyección intravenosa de CRH (cap. 318). La diferenciación entre un tumor hipofisario primario y un tumor productor de CRH ectópica puede resultar difícil, ya que en ambos casos la ACTH es de origen hipofisario; el único sistema para demostrar la síntesis ectópica de CRH puede ser la demostración de la síntesis de CRH por un tumor de los islotes pancreáticos o un tumor carcinoide. Se encuentran tumores de la corteza suprarrenal en casi la mitad de los portadores genéticos, pero raramente son funcionales; la malignidad en los adenomas corticales es infrecuente.

Los *tumores carcinoides* son poco frecuentes en la MEN1; en su mayor parte son del tipo intestinal anterior, y derivan del timo, pulmón, estómago o duodeno; pueden metastatizar o ser localmente invasores. Lo más frecuente es que estos tumores sinteticen serotonina, calcitonina o CRH; el síndrome carcinoide clásico, caracterizado por rubor, diarrea y broncospasmo, es poco frecuente (cap. 329). Los tumores carcinoides mediastínicos (masas en la parte alta del mediastino) son más frecuentes en varones; los tumores carcinoides bronquiales son más frecuentes en mujeres. Los tumores carcinoides son manifestaciones tardías del síndrome MEN1; se ha recomendado investigar con regularidad al paciente mediante tomografía computadorizada del tórax en busca de tumores carcinoides mediastínicos por su tasa elevada de transformación maligna.

Manifestaciones poco frecuentes del síndrome MEN1

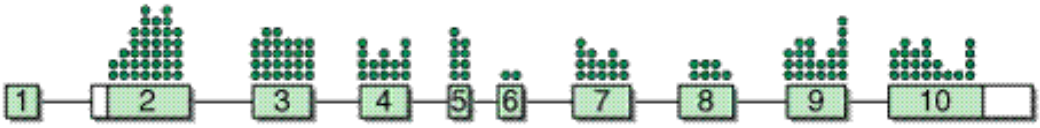
Pueden encontrarse también lipomas subcutáneos o viscerales o leiomiomas cutáneos, pero rara vez experimentan transformación maligna. Se observan angiofibromas o colagenomas cutáneos en la mayoría de los pacientes cuando se investiga cuidadosamente en ellos el síndrome de neoplasia endocrina múltiple 1.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

La MEN1 se transmite como un rasgo autosómico dominante, lo que refleja el hecho de que el gen MEN1, localizado en el cromosoma 11q13, codifica una proteína supresora de tumor denominada *menina* (fig. 330-2). Los individuos afectados presentan característicamente una mutación en la línea germinal en *MEN1*, y adquieren un "segundo impacto" en el gen normal como consecuencia de otra mutación, o más habitualmente, a causa de la pérdida de una porción del cromosoma 11 que contiene el locus MEN1 (cap. 68). Aunque no se ha podido dilucidar por completo la función de la menina, es una proteína nuclear que entra en interacción por lo menos con dos factores de transcripción, SMAD 3

y Jun D, lo que sugiere una función reguladora en el crecimiento celular.

FIGURA 330-2.



Representación esquemática del gen MEN1 y la distribución de mutaciones. Las áreas sombreadas muestran secuencias de codificación. Los círculos muestran la distribución relativa de las mutaciones, la mayoría inactivadas, en cada exón. Los datos de las mutaciones proceden de The Human Gene Mutation Database, del cual se puede obtener información más detallada: (www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html). (Tomado de *M Krawczak, DN Cooper: Trends Genet 13:1321, 1998, con autorización.*)

Se encuentran mutaciones en el gen *MEN1* en más de 90% de las familias que experimentan este síndrome (fig. 330-2). Pueden efectuarse pruebas genéticas a individuos que se encuentran en riesgo de desarrollar síndrome MEN1, y en la actualidad se cuenta con equipos para hacerlas en el mercado de Estados Unidos y Europa. El valor principal de los estudios genéticos en un linaje con una mutación identificable es la asignación o exclusión del estado de portador del gen. En individuos identificados como portadores del gen mutante deberá efectuarse la investigación sistemática señalada con anterioridad para encontrar las manifestaciones del síndrome MEN1. Quienes tienen resultados negativos de los estudios genéticos (en un linaje con una mutación identificada) pueden excluirse de la investigación ulterior de este síndrome. Un porcentaje importante de los tumores esporádicos paratiroideos, de células insulares y carcinoides han perdido también el gen *MEN1* o experimentan una mutación de éste. Se supone que estas mutaciones son somáticas y se producen en una sola célula, lo que culmina en transformación subsiguiente.

Tratamiento

Casi todos los sujetos que heredan el gen mutante del *MEN1* presentarán manifestaciones al menos en uno de los posibles órganos afectados. La mayoría presenta hiperparatiroidismo, 80% tumores de los islotes pancreáticos y más de la mitad tumores hipofisarios. En la mayor parte de los casos, la cirugía no es curativa; la mayoría de los pacientes precisa cirugía de dos o más glándulas endocrinas en algún momento de su vida y muchos requieren múltiples intervenciones. Por ello, es importante para el médico establecer con claridad sus metas por lo que se refiere al tratamiento de dichos pacientes, más que recomendar de forma ocasional una intervención cada vez que se descubre un tumor. A continuación se comentarán los límites del tratamiento adecuado.

Hiperparatiroidismo

Los sujetos hiperparatiroideos que presentan una concentración plasmática de calcio superior a 3 mmol/L (12 mg/100 ml), pruebas de litiasis renal cálcica o disfunción renal, síntomas neuropáticos o musculares o alteraciones óseas inducidas por la hormona paratiroidea (incluida la osteopenia) deben someterse a exploración de las paratiroides. Existe menos acuerdo en cuanto a la necesidad de explorar las paratiroides en sujetos que no cumplen estos criterios, por lo que la observación a lo largo de varios años puede resultar adecuada en pacientes con MEN1 e hiperparatiroidismo asintomático.

En los casos de MEN1 en que está indicada la cirugía del hiperparatiroidismo, se debe identificar y eliminar todo el tejido paratiroideo en el momento de la primera intervención e implantar el tejido paratiroideo en el antebrazo no dominante. También se debe realizar timectomía por la posibilidad de que más tarde se desarrollen tumores carcinoides malignos. Si en fecha ulterior se necesita reoperar al paciente a causa de hiperparatiroidismo, puede extirparse el tejido tiroideo trasplantado a un antebrazo bajo anestesia local con titulación de la extirpación de tejido para disminuir la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH) intacta a menos de 50% del valor basal.

Un criterio menos deseable consiste en extirpar tres o tres y media de las glándulas paratiroides del cuello (dejando casi 50 mg de tejido paratiroideo), con marcación cuidadosa de la localización del tejido residual de modo que pueda encontrarse con facilidad durante una intervención quirúrgica ulterior. Si se recurre a este criterio, deberán efectuarse mediciones transoperatorias de la PTH para vigilar la suficiencia de la extirpación de tejido paratiroideo de modo que se reduzca la concentración sérica de PTH intacta a 50% o menos de los valores basales.

Tumores insulares pancreáticos

(véase el cap. 329 para encontrar una descripción de los tumores insulares pancreáticos no acompañantes del síndrome MEN1) Son dos las características de los tumores insulares pancreáticos en caso de síndrome MEN1 que complican el tratamiento. En primer lugar, los tumores de células insulares pancreáticas son multicéntricos y malignos en cerca de la tercera parte de las ocasiones, y producen la muerte en 10 a 20% de los pacientes que los sufren. En segundo lugar, la extirpación de todos los islotes pancreáticos para prevenir la malignidad produce diabetes mellitus, enfermedad con complicaciones importantes a largo plazo que incluyen neuropatía, retinopatía y nefropatía. Estos hechos dificultan la formulación de líneas de actuación claras, aunque algunos conceptos generales parecen ser válidos. En primer lugar, la extirpación quirúrgica de los tumores de células de los islotes productores de insulina, glucagon, VIP, GHRH o CRH resulta adecuada, ya que el tratamiento médico de estos trastornos es ineficaz. En segundo lugar, los tumores de células de los islotes productores de gastrina y causantes de un ZES son a menudo multicéntricos y el índice de curación quirúrgica es bajo. Experiencias recientes indican que un alto porcentaje de los ZES en la MEN1 está producido por tumores de la pared duodenal, y que la resección de estos tumores incrementa la tasa de curaciones. El tratamiento con antagonistas de los receptores H_2 (cimetidina o ranitidina) y con inhibidores de la H^+, K^+-trifosfatasa de adenosina (ATPasa) (omeprazol o lansoprazol) representa una alternativa eficaz a la cirugía en el tratamiento a largo plazo para el control de la diátesis ulcerosa en pacientes con tumores multicéntricos o metástasis hepáticas. En tercer lugar, en las familias en las que existe una incidencia elevada de tumores malignos de células de los islotes causantes de mortalidad, la pancreatectomía total a una edad precoz puede estar justificada para evitar el desarrollo de tumores malignos.

El tratamiento del carcinoma metastásico de células de los islotes no resulta satisfactorio. En ocasiones, las alteraciones hormonales se pueden controlar. Por ejemplo, el ZES se puede controlar de forma eficaz con antagonistas de los receptores H_2 o con inhibidores de la H^+, K^+-ATPasa. Los análogos de la somatostatina octreótido y lanreótido resultan útiles para el tratamiento del síndrome carcinoide y

del síndrome de diarrea acuosa. La suprarrenalectomía bilateral puede ser necesaria para el tratamiento del síndrome de secreción ectópica de ACTH, si el tratamiento médico no resulta eficaz (cap. 321). Los carcinomas de células de los islotes suelen dar metástasis hepáticas, pero crecen con lentitud. La embolización de la arteria hepática y la quimioterapia (5-fluorouracilo, estreptozocina, clorozotocina, doxorrubicina o dacarbazina) pueden reducir la masa tumoral, controlar los síntomas de exceso hormonal y prolongar la vida, pero nunca son curativas.

Tumores hipofisarios

El tratamiento de los prolactinomas con agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina o quinagolida) suele normalizar la concentración plasmática de prolactina y detiene el crecimiento tumoral (cap. 318). La extirpación quirúrgica de un prolactinoma rara vez es curativa, pero puede aliviar el efecto de masa. La resección transesfenoidal es adecuada en neoplasias productoras de ACTH, hormona del crecimiento (GH) o la subunidad alfa de las hormonas hipofisarias glucoproteínicas. El octreótido disminuye la masa tumoral en un tercio de los tumores secretores de GH y reduce la GH y los niveles de factor de crecimiento parecido a la insulina tipo I en más de 75% de los pacientes. El pegvisomant, antagonista del receptor de GH, disminuye con rapidez las concentraciones del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1), y en la actualidad se encuentra aprobado para el tratamiento de la acromegalia. La radioterapia puede ser de utilidad para tumores grandes o recurrentes.

Los progresos en el tratamiento del síndrome MEN1, en particular de los tumores de células insulares e hipofisarios, han mejorado sustancialmente los resultados en estos pacientes. Como resultado, se identifican en la actualidad con frecuencia creciente otras manifestaciones neoplásicas que se desarrollan más tarde durante la evolución de esta enfermedad, como el síndrome carcinoide.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2

Manifestaciones clínicas

La asociación de carcinoma medular de tiroides (*medullary thyroid carcinoma*, MTC) y feocromocitoma se da en dos síndromes principales (cuadro 330-1). La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (MEN2A) consiste en la combinación de carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo y feocromocitoma. Tres subvariantes de la MEN2A son el carcinoma medular de tiroides familiar (*familial medullary thyroid carcinoma*, FMTC), la MEN2A asociada a amiloidosis tipo liquen cutáneo y la MEN 2A asociada a enfermedad de Hirschsprung. La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B (MEN2B) consiste en la combinación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos, glanglioneuromatosis intestinal y rasgos marfanoides.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A

El carcinoma medular de tiroides es la manifestación más frecuente. Este tumor suele aparecer en la infancia y comienza como una hiperplasia de células productoras de calcitonina (células C) del tiroides. La neoplasia completamente desarrollada se localiza de forma característica en la unión del tercio superior y los dos tercios inferiores de cada lóbulo tiroideo, reflejando la alta densidad de células C en esa localización; los tumores mayores de 1 cm suelen asociarse con metástasis locales o a distancia. La

medición de la concentración plasmática de calcitonina tras la inyección de un estimulador de su liberación, como el calcio o la pentagastrina, permite diagnosticar este trastorno cuando la probabilidad de metástasis es todavía baja (véase más adelante en este capítulo).

El feocromocitoma aparece aproximadamente en 50% de los pacientes con MEN2A y produce hipertensión con palpitaciones, nerviosismo, cefaleas y, en ocasiones, diaforesis (cap. 322). Aproximadamente, la mitad de los tumores son bilaterales, y más de 50% de los pacientes sometidos a suprarrenalectomía unilateral presenta un feocromocitoma en la glándula contralateral en el transcurso del decenio siguiente. Una segunda característica de estos feocromocitomas es la elevación desproporcionada de la secreción de adrenalina, en relación con la noradrenalina. Esta característica distingue a los feocromocitomas del síndrome MEN2 de los feocromocitomas esporádicos y de los que se encuentran relacionados con el síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), el paraganglioma hereditario y la neurofibromatosis. Es frecuente la invasión capsular, pero son raras las metástasis. Por último, se encuentran casi siempre feocromocitomas en la glándula suprarrenal, lo que distingue a los del síndrome MEN2 y los tumores extrasuprarrenales que se encuentran en los síndromes de paraganglioma hereditario.

El hiperparatiroidismo se presenta en 15 a 20% de los pacientes, con una incidencia máxima en el tercer y cuarto decenios de la vida. La presentación clínica del hiperparatiroidismo no difiere de la de otros tipos de hiperparatiroidismo primario (cap. 332). El diagnóstico se establece ante el hallazgo de hipercalcemia, hipofosfatemia, hipercalciuria y una concentración plasmática inadecuadamente elevada de hormona paratiroidea intacta. La hiperplasia paratiroidea multiglandular es el hallazgo histológico más frecuente, aunque en la enfermedad de larga evolución se pueden superponer cambios adenomatosos a la hiperplasia.

La subvariante más frecuente del síndrome MEN2A es el carcinoma medular del tiroides (MTC) familiar, síndrome autosómico dominante en el que el MTC es la única manifestación (cuadro 330-1). El diagnóstico clínico de FMTC se establece al identificar a este tipo de tumor de la glándula tiroides en múltiples generaciones sin un solo caso de feocromocitoma. Como la penetrancia del feocromocitoma es de 50% en el síndrome MEN2A, es posible que este síndrome oculte al FMTC en linajes de pequeño tamaño. Es importante considerar esta posibilidad con mucho cuidado antes de clasificar a un linaje como portador de FMTC; de no hacerlo así podría provocar la muerte o morbilidad grave por feocromocitoma en un miembro del linaje que se encuentra afectado.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B

La asociación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos y hábito marfanoide recibe el nombre de MEN2B. El carcinoma medular de tiroides en la MEN2B es más precoz y agresivo que en la MEN2A. Se han descrito metástasis antes del año de edad, y es frecuente la muerte en el segundo o tercer decenio de la vida. Sin embargo, el pronóstico no es invariablemente desfavorable, ni siquiera en los pacientes con enfermedad metastásica; existe una serie de familias en las que varias generaciones presentan esta enfermedad.

El feocromocitoma aparece en más de la mitad de los pacientes MEN2B y no difiere significativamente

del que acompaña a la MEN2A. La hipercalcemia es rara en la MEN2B y no existen casos bien documentados de hiperparatiroidismo.

Los neuromas de las mucosas y el hábito marfanoide constituyen los rasgos más característicos y son identificables en la infancia. Se localizan en la punta de la lengua, bajo los párpados y por todo el tubo digestivo. Se trata de neuromas verdaderos, diferentes de los neurofibromas. La presentación más frecuente en niños se relaciona con sintomatología del tubo digestivo, como dolor cólico intermitente, seudoobstrucción intestinal y diarrea.

Consideraciones genéticas

Se han identificado mutaciones del protooncogén *RET* en la mayoría de quienes sufren el síndrome MEN2 (fig. 330-3). El protooncogén *RET* codifica a un receptor de cinasa de tirosina (tirosincinasa) que, en combinación con un correceptor, el receptor de GDNF familiar alfa (*GDNF family-receptor alpha*, GFR□), es activado normalmente por un factor neurotrópico derivado de las células gliales u otros miembros de esta familia de péptidos parecidos al factor transformador del crecimiento como artemina, persefina y neurturina. En la célula C hay pruebas de que la persefina activa normalmente al complejo receptor RET/GFR□-4 el cual es causante en parte de la migración de las células C hacia la glándula tiroides, en tanto que en el tubo digestivo el factor neurotrópico derivado de células gliales activa a un complejo RET/GFR□-1. Las mutaciones *RET* inducen actividad constitutiva del receptor, lo que explica la transmisión autosómica dominante de este trastorno.

FIGURA 330-3.

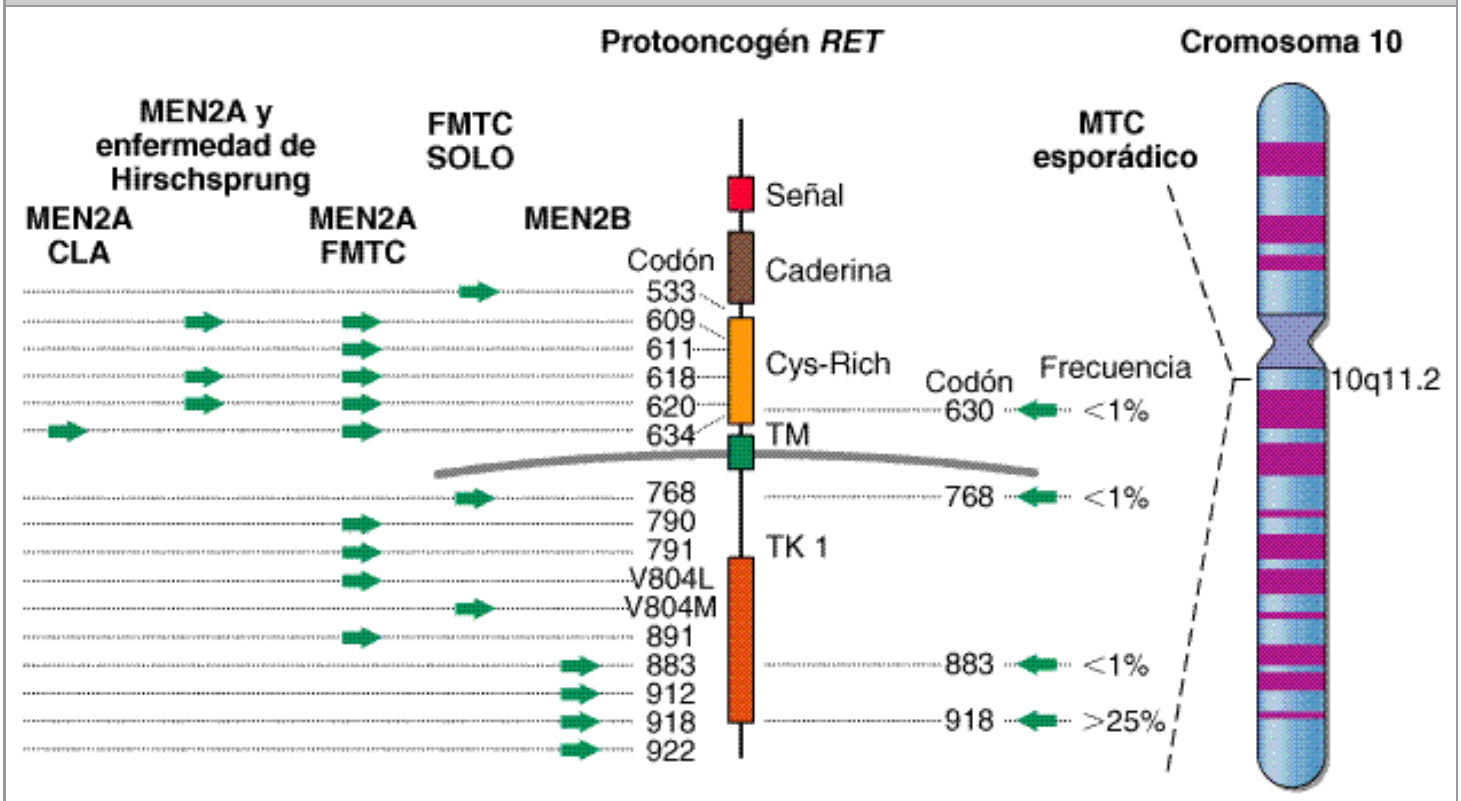


Diagrama esquemático que muestra el protooncogén *RET* con las mutaciones que se encuentran en MEN2 y en el carcinoma medular de tiroides (MTC) esporádico. El protooncogén *RET* está situado en el brazo proximal del cromosoma 10q (10q11.2). Se han identificado mutaciones activadoras en dos dominios funcionales del receptor RET de tirosincinasa. La primera afecta a una región rica en cisteína (*cysteine-rich,* Cys-Rich) en la porción extracelular del receptor. Cada una de las mutaciones de la línea germinal convierte una cisteína en otro aminoácido en los codones 609, 611, 618, 620 o 634. La segunda región es el dominio intracelular de la tirosincinasa (*tyrosine kinase,* TK). Las mutaciones del codón 634 suponen aproximadamente 80% de las mutaciones de la línea germinal. Se han identificado mutaciones de los codones 630, 768, 883 y 918 en forma de mutaciones somáticas (no en la línea germinal) que se producen en una única célula parafolicular o célula C en la glándula tiroides en el carcinoma medular de tiroides esporádico (MTC). La mutación somática más frecuente está situada en el codón 918. Abreviaturas: MEN2, neoplasia endocrina múltiple tipo 2; CLA, amiloidosis de liquen cutáneo (*cutaneous lichen amyloidosis*); FMTC, carcinoma medular de tiroides familiar; Señal, péptido señal; Caderina, una región análoga a la caderina en el dominio extracelular; TM, dominio transmembranoso (*transmembrane domain*); TK, dominio de la tirosincinasa; MTC, carcinoma medular de tiroides.

Las mutaciones naturales se localizan en dos regiones del receptor RET de cinasa de tirosina. La primera es un dominio extracelular rico en cisteína; mutaciones puntuales en la secuencia de codificación de una de seis cisteínas (codones 609, 611, 618, 620, 630 o 634) causan sustituciones de aminoácidos que inducen la dimerización y activación del receptor en ausencia de su ligando. Se producen mutaciones del codón 634 en 80% de las familias con MEN2A, y lo más frecuente es que se acompañen de las características de la MEN2A clásica (figs. 330-3 y 330-2); la sustitución de una arginina en este codón es causante de la mitad del total de mutaciones de la MEN2A. Todas las familias descritas con MEN2A y amiloidosis con liquen cutáneo poseen una mutación en el codón 634. Las mutaciones de los codones 609, 611, 618 o 620 se dan en 10 a 15% de las familias con MEN2A y es más frecuente que se asocien a FMTC (fig. 330-3). También se han identificado mutaciones en los codones 609, 618 y 620 en la variante de MEN2A asociada a enfermedad de Hirschsprung (fig. 330-3).

La segunda región de la cinasa de tirosina RET mutada en la MEN2 es la bolsa de reconocimiento del sustrato situada en el codón 918 (fig. 330-3). Esta mutación activadora está presente aproximadamente en 95% de los pacientes con MEN2B y es causante de 5% de todas las mutaciones del protooncogén *RET* en la MEN2. En un número pequeño de pacientes con MEN2B se ha identificado mutaciones en los codones 883 y 922.

Las mutaciones poco frecuentes (inicialmente menos de 5% del total) son las de los codones 533 (exón 8), 768, 790, 791, 804, 891 y 912. Las mutaciones relacionadas sólo con FMTC incluyen los codones 533, 768, V804M y 912. Cabe mencionar que se han encontrado mutaciones que antes se relacionaban sólo con FMTC (791, V804L y 891) en familias con síndrome MEN2A, puesto que hay en ellas informes ocasionales de feocromocitoma. En la actualidad es razonable concluir que guardan relación firme con FMTC sólo los linajes con mutaciones de codón 533, 768, V804M o 912; en las familias que son portadoras de todas las otras mutaciones *RET* es una posibilidad el feocromocitoma. Ocurren mutaciones de línea germinal en por lo menos 6% de los pacientes con MTC al parecer esporádico, lo que ha hecho que se recomiende la detección de todos los pacientes con este tumor tiroideo en busca de estas mutaciones. Estas observaciones reflejan los resultados con otros trastornos malignos en los que las mutaciones de la línea germinal de genes causantes de cáncer contribuyen a un mayor

porcentaje de cáncer al parecer esporádico que el que se creía con anterioridad. El reconocimiento de nuevas mutaciones del gen *RET* casi 10 años después del descubrimiento inicial de mutaciones en este gen sugiere que se identificarán más en el futuro.

En el carcinoma medular de tiroides esporádico se han identificado mutaciones somáticas (mutaciones que se encuentran sólo en el tumor y que no se transmiten por la línea germinal) del protooncogén *RET*; entre 25 y 35% de los tumores esporádicos poseen mutaciones del codón 918, y se han identificado unas pocas mutaciones somáticas en los codones 630, 768 y 804 (fig. 330-3).

Tratamiento

Detección sistemática de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2

La muerte por carcinoma medular de tiroides se puede evitar mediante una tiroidectomía precoz. El proceso de detección sistemática se ha simplificado gracias a la identificación de las mutaciones del protooncogén *RET* y las técnicas de diagnóstico molecular basadas en el DNA para detectarlas. Durante la valoración inicial de una familia, se debe realizar un análisis del protooncogén *RET* en un individuo en el que está demostrada la MEN2A. El determinar la mutación específica de la familia facilita el análisis ulterior de los restantes miembros de la misma. Cada miembro de la familia que se encuentra en riesgo debe someterse a estudios en dos ocasiones por lo menos en busca de la mutación específica; el segundo análisis debe efectuarse con una nueva muestra de DNA y, de manera ideal, en un segundo laboratorio para excluir las mezclas de muestras o errores técnicos (consulte http://www.genetests.org para encontrar una lista actualizada de los sitios en los que se efectúan estos estudios de laboratorio). Se han informado resultados de los análisis tanto positivos falsos como negativos falsos; el resultado negativo falso es motivo de la más grande preocupación, porque en la actualidad sólo rara vez se efectúa medición de calcitonina como estudio diagnóstico de respaldo; si se produce un error de la prueba genética, el niño podría llegar a la asistencia médica en el segundo o tercer decenio de la vida con un MTC metastásico. Pueden excluirse de la investigación ulterior los individuos de un linaje portador de una mutación conocida que tienen dos análisis normales.

Existe un consenso general de que los niños con mutaciones en los codones 883, 918 y 922, o con las asociadas a MEN2B, deben ser sometidos a tiroidectomía total y disección de los ganglios linfáticos centrales (nivel VI) en los primeros meses de vida o poco después de que se identifique el síndrome. Si se descubren metástasis locales, generalmente está indicado realizar una disección ganglionar más extensa (niveles II a V). En niños con mutaciones en los codones 611, 618, 620, 630, 634, y 891 la tiroidectomía debe realizarse antes de los seis años de edad, porque se ha descrito la aparición de enfermedad metastásica local en niños de esa edad. Finalmente, hay familias con mutaciones en los codones 609, 768, 790, 791, 804 y 912 en las que el fenotipo del carcinoma medular de tiroides parece ser menos agresivo. En las familias con estas mutaciones se han sugerido dos criterios terapéuticos: 1) realizar una tiroidectomía total con o sin disección ganglionar a una edad arbitraria (quizá entre los seis y los 10 años de edad), o 2) mantener vigilancia anual o bianual con pruebas de provocación con calcitonina, realizando la tiroidectomía total con o sin disección del cuello cuando la prueba se vuelve anormal. La prueba de la pentagastrina consiste en medir la calcitonina sérica basal y a los 2, 5, 10 y 15 min después de la administración de una inyección intravenosa rápida de 5 μg de pentagastrina/kg

de peso. Es necesario avisar a los pacientes antes de la inyección de que pueden aparecer pesadez epigástrica, náuseas, sensación de calor y temblores en las extremidades, tranquilizándoles porque los síntomas duran aproximadamente 2 min. La reciente falta de disponibilidad de pentagastrina en Estados Unidos ha obligado a emplear una infusión corta de calcio, realizada obteniendo el nivel basal de calcitonina y luego infundiendo 150 mg de sal de calcio por vía intravenosa durante 10 min; posteriormente se mide la calcitonina sérica a los 5, 10, 15 y 30 min de empezar la infusión.

En pacientes en los que se sospecha MEN2B se debe realizar el análisis del protooncogén *RET*, con el fin de detectar mutaciones en los codones 883, 918 y 922, especialmente en niños recién nacidos en los que se sospecha el diagnóstico pero no se ha desarrollado por completo el fenotipo clínico. También se debe realizar la prueba en otros miembros de la familia con riesgo de sufrir MEN2B si el diagnóstico no está claro, puesto que los neuromas de mucosas pueden ser sutiles y no se identifican siempre. La mayor parte de las mutaciones del síndrome MEN2B representa mutaciones nuevas de la línea germinal derivadas del alelo del progenitor masculino. En los casos poco frecuentes de familias con transmisión de MTC de línea germinal comprobado pero sin mutación demostrable del protooncogén *RET*, los miembros de éstas que se encuentren en riesgo deben someterse a estudios anuales de laboratorio con pentagastrina o con calcio y ésta.

Los estudios de detección sistemática para el feocromocitoma se deben realizar de forma regular (anualmente) en sujetos con mutaciones de *RET* en la línea germinal. Se miden las catecolaminas y metanefrinas basales plasmáticas o en orina de 24 h. El objetivo es identificar un feocromocitoma antes de que cause síntomas importantes o probabilidad de muerte súbita, un suceso que a menudo acompaña a los tumores de gran tamaño. Los estudios radiográficos, como la MRI y CT, se reservan generalmente para sujetos con pruebas anormales o con síntomas sugerentes de feocromocitoma (cap. 322). Es necesario realizar pruebas a las mujeres durante la gestación, puesto que un feocromocitoma no detectado puede provocar la muerte de la madre durante el parto.

La medición de las concentraciones plasmáticas de calcio y hormona paratiroidea cada dos o tres años representa un método adecuado de detección sistemática del hiperparatiroidismo, excepto en familias en las que dicha alteración es notable.

Carcinoma medular tiroideo

El MTC hereditario es un trastorno multicéntrico. Deberá efectuarse tiroidectomía total con disección de ganglios linfáticos centrales a todos los niños portadores del gen mutante. La tiroidectomía subtotal deja abierta la posibilidad a una transformación posterior de las células C residuales. El objetivo del tratamiento precoz es la curación, y una estrategia que no contemple este objetivo debe considerarse como una solución a corto plazo. Los estudios con seguimiento a largo plazo indican un excelente resultado, con casi 90% de los niños en los que se realizó una tiroidectomía libres de enfermedad 15 a 20 años después de la cirugía; mientras que de 15 a 25% de los pacientes en los que el diagnóstico se hizo por la presencia de un nódulo tiroideo palpable murieron de enfermedad metastásica en un plazo de 15 a 20 años.

En los adultos con un carcinoma medular de tiroides mayor de 1 cm son frecuentes las metástasis en

ganglios linfáticos regionales (>75%). La tiroidectomía total con extirpación de los ganglios linfáticos centrales y disección selectiva de otras cadenas ganglionares proporciona las mayores probabilidades de curación. En pacientes con enfermedad metastásica local cervical evidente, la radioterapia puede evitar la recidiva local o reducir el tamaño tumoral, pero no es curativa. La quimioterapia con combinaciones de adriamicina, vincristina, ciclofosfamida y dacarbazina puede ser paliativa. Los buenos resultados recientes con el agente gleevec en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica y los tumores de estroma del tubo digestivo han propiciado los esfuerzos para desarrollar inhibidores que actúen sobre la cinasa de tirosina RET. Los estudios preliminares *in vitro* han identificado a diversos agentes promisorios, y están por iniciarse estudios clínicos en seres humanos.

Feocromocitoma

El objetivo a largo plazo del tratamiento del feocromocitoma consiste en prevenir la muerte y las complicaciones cardiovasculares. Los avances en las pruebas radiográficas de diagnóstico por imagen de las suprarrenales han disminuido la necesidad de examinar directamente la glándula opuesta durante la intervención quirúrgica, y la rápida evolución de la cirugía laparoscópica ha simplificado el tratamiento del feocromocitoma precoz. La principal duda está en extirpar ambas suprarrenales o solamente una, en el momento de la primera intervención. Los factores que hay que tener en cuenta comprenden la posibilidad de malignización (descrita en menos de 15 casos), la probabilidad de desarrollar un feocromocitoma en la glándula no afectada (puede ocurrir en un período de ocho a 10 años) y los riesgos de la insuficiencia suprarrenal secundaria a la extirpación de ambas glándulas (se han descrito dos casos de muerte por insuficiencia suprarrenal en pacientes con MEN2). La mayoría de los médicos, recomienda la extirpación de la glándula afectada solamente. Si se extirpan ambas suprarrenales, es obligatorio realizar un tratamiento de sustitución con glucocorticoides y mineralocorticoides. Un enfoque alternativo es extirpar el feocromocitoma y la médula suprarrenal, dejando la corteza suprarrenal. Si este proceder tiene éxito, obvia la necesidad de tratamiento sustitutivo con esteroides, aunque en un pequeño porcentaje recidiva el feocromocitoma.

Hiperparatiroidismo

Existen dos enfoques terapéuticos posibles. El procedimiento habitual consiste en extirpar tres glándulas y media, y mantener la mitad restante en su lugar. En las familias en las que el hiperparatiroidismo es un síntoma destacado (casi siempre asociado a una mutación en el codón 634 *RET*) y la recidiva frecuente, el tratamiento de preferencia es la paratiroidectomía total, con trasplante de parte del tejido paratiroideo en el antebrazo no dominante. Este procedimiento ha sido tratado anteriormente en el contexto del hiperparatiroidismo asociado a neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

Otros síndromes tumorales genéticos

Existe una serie de síndromes mixtos en los que las asociaciones neoplásicas difieren de las correspondientes a la MEN1 o 2 (cuadro 330-1).

El síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), una asociación de tumores del sistema nervioso central, adenocarcinoma renal, feocromocitoma y tumores de células de los islotes, se debe a mutaciones de un gen supresor de tumores. Las mutaciones inactivadoras del gen *VHL* en la línea germinal causan formación de tumores cuando existe una pérdida adicional o una mutación somática del alelo de *VHL*

normal en el cerebro, riñón, islotes pancreáticos o células de la médula suprarrenal. Se han identificado mutaciones de sentido erróneo en más de 40% de las familias portadoras del síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) con feocromocitomas, lo que sugiere que las familias con este tipo de mutación deben investigarse de manera sistemática en busca de estos tumores. Un aspecto que puede ser de gran utilidad para distinguir entre el síndrome de VHL y los de MEN1 (los aspectos que se sobreponen en ambos incluyen tumor de células insulares y feocromocitomas raros) y MEN2 (el aspecto sobrepuesto es el feocromocitoma) consiste en que rara vez ocurre hiperparatiroidismo en caso de síndrome de von Hippel-Lindau.

El defecto molecular en la neurofibromatosis de tipo 1 inactiva la neurofibromina, una proteína asociada a la membrana celular que en condiciones normales activa la trifosfatasa de guanosina (GTPasa). La inactivación de esta proteína altera la GTPasa y causa una activación continua del p21 Ras y de la vía de la tirosincinasa que le sigue. Los tumores endocrinos también se forman en síndromes genéticos neoplásicos menos frecuentes. Entre éstos se encuentran la enfermedad de Cowden, el complejo de Carney, acromegalia familiar y síndrome carcinoide familiar. El complejo de Carney consiste en mixomas de corazón, piel y mama, schwannomas de nervios periféricos, pigmentación cutánea moteada, y tumores hipofisarios secretores de GH, testiculares y suprarrenales. El análisis de linaje ha permitido identificar dos loci: el cromosoma 2p en la mitad de las familias, y el cromosoma 17q en las restantes. Se ha identificado al gen 17q como subunidad reguladora (tipo IA) de la proteincinasa A (*protein kinase A*, PRKA1A).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes inmunitarios que afectan a múltiples órganos endocrinos

Cuando hay una disfunción inmunitaria que afecta a dos o más glándulas endocrinas y existen otros trastornos inmunitarios no endocrinos, se debe considerar la posibilidad de que existan síndromes poliglandulares autoinmunitarios (*polyglandular autoimmune syndrome*, PGA). El síndrome PGA se clasifica en dos tipos principales: el síndrome de tipo I comienza en la infancia y se caracteriza por candidosis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal. Es más probable que los pacientes con el síndrome de tipo II (*de Schmidt*) se presenten en la edad adulta y en los casos típicos sufren insuficiencia suprarrenal, tiroiditis y diabetes mellitus de tipo 1 (cuadro 330-2).

Cuadro 330-2. Características de los síndromes poliglandulares autoinmunitarios (PGA)

PGA I	PGA II
EPIDEMIOLOGÍA	
Autosómico recesivo	Poligénico heredado
Mutaciones en el gen APECED	Asociados HLA-DR3 y HLA-DR4
Aparición en la infancia	Aparición en la edad adulta
Proporción similar entre varones y mujeres	Predominio en las mujeres
ASOCIACIÓN DE ENFERMEDADES	
Candidosis mucocutánea	Insuficiencia suprarrenal
Hipoparatiroidismo	Hipotiroidismo
Insuficiencia suprarrenal	Enfermedad de Graves
Hipogonadismo	Diabetes tipo 1
Alopecia	Hipogonadismo
Hipotiroidismo	Hipofisitis
Hipoplasia del esmalte dental	Miastenia grave
Malabsorción	Vitíligo
Hepatitis crónica activa	Alopecia
Vitíligo	Anemia perniciosa
Anemia perniciosa	Enfermedad celíaca

Nota: APECED, poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica.

Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo I

El PGA de tipo I se identifica generalmente durante el primer decenio de vida, y para el diagnóstico es necesaria la presencia de dos componentes de la tríada: candidosis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal. Puede haber carencia simultánea o secuencial de mineralocorticoides y glucocorticoides. Este trastorno recibe también el nombre de *poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica* (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*, APECED). Otros defectos endocrinos son insuficiencia gonadal e hipotiroidismo, hipofisitis anterior y, menos frecuentemente, destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos con desarrollo de diabetes mellitus insulinodependiente (tipo 1). Otras manifestaciones son hipoplasia del esmalte dental, distrofia de las uñas, esclerosis de la membrana timpánica, vitíligo, queratopatía y disfunción de las células parietales gástricas del estómago, que conduce a anemia perniciosa. Algunos pacientes presentan hepatitis autoinmunitaria o malabsorción (que se atribuye, de forma variable, a linfangiectasia intestinal, deficiencia de IgA, sobrecrecimiento bacteriano o hipoparatiroidismo), asplenia, acalasia y colelitiasis (cuadro 330-2). Al principio puede encontrarse un solo órgano afectado, pero el número de sistemas afectados aumenta con el tiempo, de manera que los pacientes pueden manifestar finalmente de dos a cinco componentes del síndrome.

La mayoría de los pacientes presenta inicialmente candidosis bucal en la infancia, que responde mal al tratamiento y recidiva con frecuencia. El hipoparatiroidismo crónico suele presentarse antes del desarrollo de la insuficiencia suprarrenal. Más del 60% de las mujeres pospúberes presentan hipogonadismo prematuro. Los componentes endocrinos, incluidos la insuficiencia suprarrenal y el hipoparatiroidismo, pueden no presentarse hasta el cuarto decenio de la vida, por lo que es necesario un seguimiento a largo plazo.

El síndrome PGA de tipo I no tiene ninguna asociación con el HLA y se hereda como un rasgo autosómico recesivo. El gen responsable, designado como *APECED* o *AIRE*, codifica un factor de transcripción que es expresado por el timo y los ganglios linfáticos; se han descrito múltiples mutaciones diferentes.

Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo II

El PGA de tipo II se caracteriza por la presencia de dos o más de las endocrinopatías mostradas en el cuadro 330-2. Las más frecuentes son la insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad de Graves o hipotiroidismo autoinmunitario, la diabetes mellitus tipo 1 e hipogonadismo primario. Dado que la insuficiencia suprarrenal es relativamente rara, con frecuencia se utiliza para definir la presencia de este síndrome. Entre los pacientes con insuficiencia suprarrenal, la diabetes tipo 1 coexiste en 52% de los casos, y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria en 69%. Sin embargo, muchos pacientes con anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina nunca presentan alteraciones de la función tiroidea. De este modo, el incremento de los títulos de anticuerpos como

único marcador es un mal factor predictivo de enfermedad futura. Otros trastornos asociados son la hipofisitis, el esprue celiaco, gastritis atrófica y anemia perniciosa. El vitíligo, producido por anticuerpos contra los melanocitos (véase fig. 46-12), y la alopecia son menos frecuentes que en el síndrome de tipo I. No se produce candidosis mucocutánea. Un pequeño número de pacientes padece un hipoparatiroidismo tardío, y habitualmente transitorio, producido por anticuerpos que compiten con la hormona paratiroidea por su unión al receptor de dicha hormona. Hasta 25% de los pacientes con miastenia grave y timoma tienen un PGA de tipo II (cap. 366).

El síndrome de tipo II es de naturaleza familiar pero no muestra un patrón de transmisión mendeliano característico. Al igual que muchas endocrinopatías autoinmunitarias individuales, ciertos alelos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DR3 y HLA-DR4 incrementan la predisposición a la enfermedad; varios tipos diferentes de genes probablemente contribuyen a la expresión de este síndrome.

En el PGA de tipo II se observan diversos autoanticuerpos, como los dirigidos contra: 1) antígenos tiroideos como la peroxidasa tiroidea, la tiroglobulina o el receptor de la hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH); 2) la enzima de rotura de la cadena lateral suprarrenal, 21-hidroxilasa esteroide, o el receptor de la ACTH, y 3) la descarboxilasa del ácido glutámico de los islotes pancreáticos, o el receptor de la insulina, entre otros.

Diagnóstico

Los síntomas de insuficiencia suprarrenal suelen presentarse lentamente, pueden resultar difíciles de detectar y causan la muerte si no se diagnostican y tratan de forma adecuada. Por tanto, todos los pacientes con un posible síndrome PGA I y II y sus familiares deben someterse a estudios de detección sistemática prospectiva. La prueba de detección sistemática más eficaz para la enfermedad suprarenal es la prueba de estimulación con cosintropina (cap. 321). La detección de la hiperglucemia se puede realizar con la obtención de una glucemia en ayuno. Otras pruebas de detección sistemática son la medición de TSH, de la hormona luteinizante y foliculoestimulante y las concentraciones de testosterona en los varones. En las familias con un posible síndrome PGA de tipo I se miden también las concentraciones de calcio y fósforo. Estas pruebas de detección sistemática deberían realizarse cada uno o dos años hasta la edad de 50 años en familias con síndromes PGA de tipo II y hasta los 40 años en pacientes con síndromes de tipo I. Las mediciones de autoanticuerpos contra los órganos endocrinos posiblemente afectados tienen un valor pronóstico incierto. El diagnóstico diferencial de los síndromes PGA comprende el síndrome de DiGeorge (hipoparatiroidismo por agenesia glandular y candidosis mucocutánea), síndrome de Kearns-Sayre (hipoparatiroidismo, hipogonadismo primario, diabetes mellitus tipo 1 y panhipopituitarismo), síndrome de Wolfram (diabetes insípida congénita y diabetes mellitus), síndrome IPEX (disregulación *i*nmunitaria, *p*oliendocrinopatía y *e*nteropatía ligadas al cromosoma *X*) y rubeola congénita (diabetes mellitus tipo 1 e hipotiroidismo).

Tratamiento

Con excepción de la enfermedad de Graves, el control de cada componente endocrino de la enfermedad consiste en la sustitución hormonal y se explica con detalle en los capítulos sobre enfermedad suprarrenal, tiroidea, gonadal y paratiroidea (caps. 320, 321, 325, 326 y 332). Merece la pena destacar un aspecto del tratamiento. Dado que el hipotiroidismo primario puede enmascarar la insuficiencia suprarrenal mediante la prolongación de la vida media del cortisol, la administración de hormona tiroidea a un paciente en el que no se sospecha insuficiencia suprarrenal puede precipitar una crisis suprarrenal. Por tanto, es necesario realizar una prueba de detección de la enfermedad suprarrenal en todos los pacientes hipotiroideos en un contexto de PGA, para, en caso de confirmarse su presencia, iniciar el tratamiento con glucocorticoides antes de o simultáneamente con el tratamiento de sustitución con hormona tiroidea**.**

Otros síndromes endocrinos autoinmunitarios

Anticuerpos contra el receptor de insulina

En los pacientes que desarrollan anticuerpos que impiden la interacción de la insulina con su receptor se producen síndromes raros de resistencia a la insulina. Por el contrario, otro tipo de anticuerpos contra el receptor de la insulina es capaz de activar el receptor y causar hipoglucemia, por lo que se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia de ayuno (cap. 324).

Los pacientes con anticuerpos contra el receptor de insulina y acantosis nigricans son, a menudo, mujeres de mediana edad que adquieren la resistencia a la insulina en asociación con otros trastornos autoinmunitarios como el lupus eritematoso generalizado, síndrome de Sjögren. También pueden presentar vitíligo, alopecia, fenómeno de Raynaud y artritis. Rara vez se presentan otros trastornos endocrinos autoinmunitarios, como tirotoxicosis, hipotiroidismo e hipogonadismo. A menudo la acantosis nigricans, una lesión aterciopelada, hiperpigmentada y engrosada, situada en el dorso del cuello o en otras zonas de pliegues cutáneos en la axila o la ingle, indica el diagnóstico en estos pacientes. Sin embargo, la acantosis nigricans también puede presentarse en pacientes con obesidad o síndrome de ovarios poliquísticos, asociados también a resistencia a la insulina por un defecto posterior al receptor, de manera que dicho trastorno cutáneo no es diagnóstico por sí mismo de resistencia inmunitaria a la insulina.

La ataxia-telangiectasia es un trastorno autosómico recesivo originado por mutaciones en *ATM*, un gen implicado en la respuesta celular a la radiación ionizante y a la lesión oxidativa (cap. 352). Se caracteriza por ataxia, telangiectasia, trastornos inmunitarios y aumento en la incidencia de tumores malignos. También se produce diabetes mellitus resistente a la insulina y se asocia con anticuerpos antiinsulina.

Síndrome de autoinmunidad a la insulina con hipoglucemia

Este trastorno aparece normalmente en pacientes con otros trastornos autoinmunitarios, y está originado por los autoanticuerpos policlonales de unión a la insulina, que se unen a la insulina endógena. Si la insulina se disocia de los anticuerpos varias horas después de una comida, o más

tarde, se puede producir hipoglucemia. La mayor parte de los casos de dicho síndrome se han descrito en Japón y pueden tener un componente genético. En las discrasias de células plasmáticas, como el mieloma múltiple, dichas células pueden sintetizar anticuerpos monoclonales contra la insulina y causar hipoglucemia a través de un mecanismo similar.

Anticuerpos antitiroxina e hipotiroidismo

Los autoanticuerpos circulantes contra las hormonas tiroideas en pacientes que presentan una enfermedad tiroidea inmunitaria y una discrasia de células plasmáticas, como macroglobulinemia de Waldenström, pueden unirse a las hormonas tiroideas, reducir su actividad biológica y ocasionar hipotiroidismo primario. En otros pacientes, los anticuerpos se limitan a interferir los inmunoanálisis de hormonas tiroideas, lo que provoca falsas elevaciones o disminuciones de los niveles medidos de estas hormonas.

Síndrome de Crow-Fukase

Los elementos de este síndrome se ilustran con un acrónimo que destaca sus principales características: *p*olineuropatía, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatía, proteína *M* y trastornos cutáneos (*s*kin *changes*) (POEMS). La manifestación más importante es una polineuropatía sensitivomotora grave y progresiva asociada con discrasia de células plasmáticas. Los cúmulos localizados de células plasmáticas (plasmocitomas) pueden causar lesiones osteoescleróticas y sintetizar proteínas monoclonales IgG o IgA. Los síntomas endocrinos comprenden amenorrea en las mujeres e impotencia y ginecomastia en los varones, hipogonadismo, hiperprolactinemia, diabetes mellitus de tipo 2, hipotiroidismo primario, insuficiencia suprarrenal e hiperparatiroidismo. Entre las alteraciones cutáneas se encuentran hiperpigmentación, engrosamiento dérmico, hirsutismo e hiperhidrosis. Dos terceras partes de los casos presentan hepatomegalia y linfadenopatías, mientras que se presenta esplenomegalia en una tercera parte aproximadamente. Otras manifestaciones son aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo con edema de papila, edemas periféricos, ascitis, derrames pleurales, glomerulonefritis y fiebre. La supervivencia mediana puede pasar de 10 años, aunque es menos duradera en pacientes con sobrecarga del volumen extravascular o hipocratismo digital.

El carácter generalizado del trastorno puede causar confusión con otras enfermedades del tejido conjuntivo. Los síntomas endocrinos indican el origen autoinmunitario del trastorno, pero no se han demostrado anticuerpos circulantes contra las células endocrinas. Existe aumento de los niveles de interleucina 6, interleucina 1β, factor de crecimiento vasculoendotelial y factor de necrosis tumoral alfa en el suero y los tejidos, pero el origen fisiopatológico del síndrome POEMS es desconocido. El tratamiento orientado directamente hacia la discrasia de células plasmáticas, como la radiación local de las lesiones óseas, quimioterapia, talidomida, plasmaféresis, trasplante de médula ósea o de células progenitoras y tratamiento con ácido todo-*trans* retinoico puede mejorar las manifestaciones endocrinas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Betterle C et al: Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev 23:327, 2002 [PMID: 12050123]

Dispenzieri A et al: POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome. Blood First Edition Paper, prepublished online November 27, 2002; DOI 10.1182/blood-2002-07-2299

Heino M et al: Mutation analyses of North American APS-1 patients. Hum Mutat 13:69, 1999 [PMID: 9888391]

Machens A et al: Early malignant progression of hereditary medullary thyroid carcinoma. N Engl J Med 349: 1517, 2003

Perheentupa J: APS-1/APECED: The clinical disease and therapy. Endocrinol Metab Clin North Am 31:295, 2002 [PMID: 12092452]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estructura y metabolismo óseos

El hueso es un tejido dinámico que se remodela constantemente durante toda la vida. La disposición del hueso compacto y del hueso poroso aporta fuerza y densidad suficientes para la movilidad y la protección del organismo. Además, el hueso constituye un depósito de calcio, magnesio, fósforo, sodio y otros iones necesarios para las funciones homeostáticas. El esqueleto está muy vascularizado y recibe casi 10% del gasto cardíaco. El remodelamiento del hueso se logra gracias a dos tipos de células características: los osteoblastos, que producen la matriz ósea, y los osteoclastos, que la resorben.

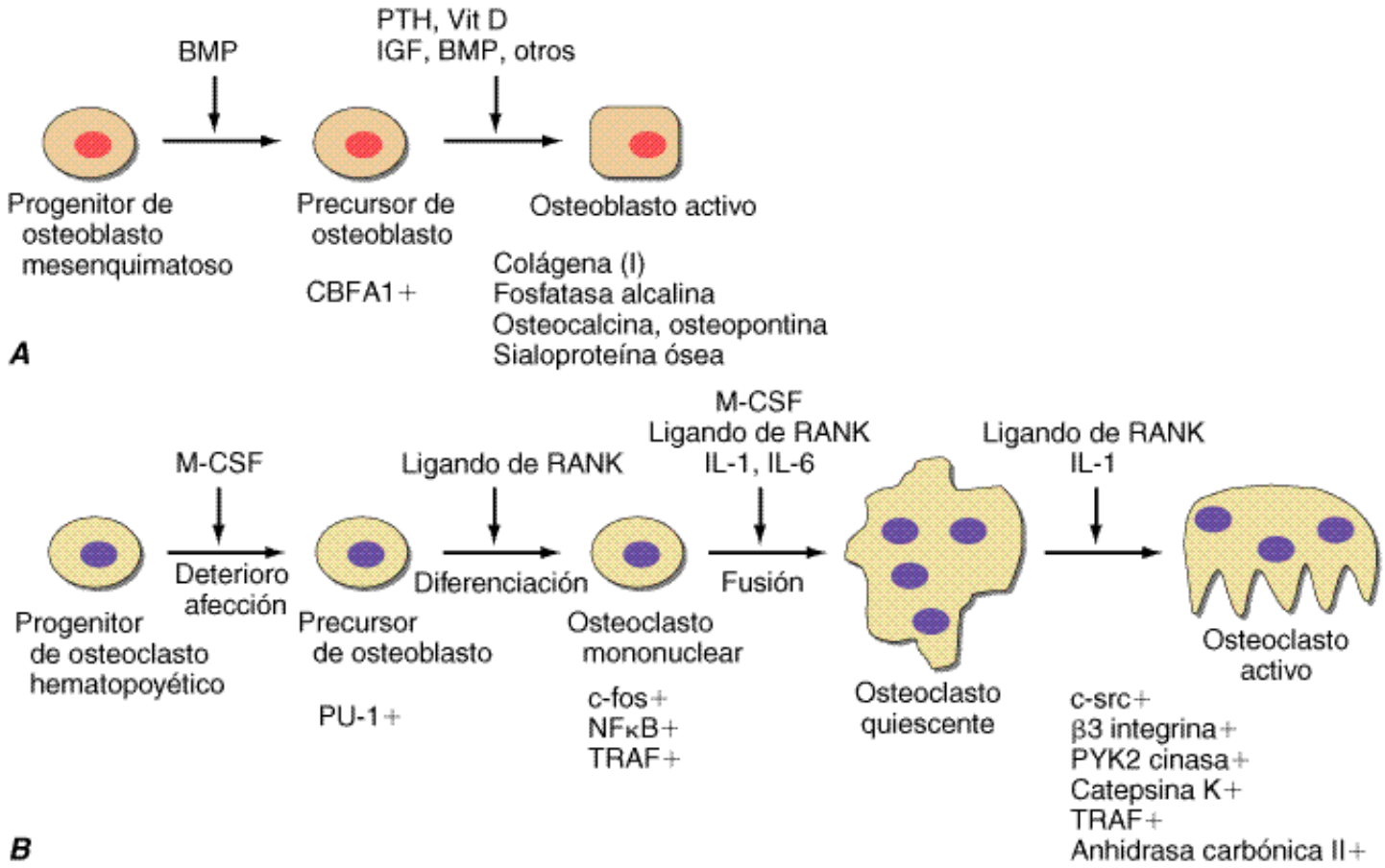
Los componentes extracelulares del tejido óseo constan de una fase mineral sólida íntimamente ligada a una matriz orgánica, de la que 90 a 95% es colágena de tipo I (cap. 342). La porción no colagenosa de la matriz orgánica es heterogénea y contiene proteínas séricas, como la albúmina, al igual que muchas proteínas de producción local, cuyas funciones no se conocen del todo. Entre éstas hay proteínas de adhesión y señalización celular, como la trombospondina, la osteopontina y la fibronectina; proteínas fijadoras de calcio, como la proteína gla de la matriz y la osteocalcina, y proteoglicanos, como el biglucano y la decorina. Algunas de estas proteínas organizan las fibrillas de colágena; otras inician el proceso de mineralización y de fijación de la fase mineral a la matriz.

La fase mineral está constituida por calcio y fosfato y la mejor manera de clasificarla es como una hidroxiapatita mal cristalizada. La fase mineral del hueso se deposita al principio en relación íntima con las fibrillas de colágena y se encuentra en sitios específicos de los "agujeros" situados entre las fibrillas de colágena. Esta disposición estructural de mineral y matriz da lugar a un material bifásico bien adaptado para resistir las fuerzas mecánicas. La organización de la colágena influye en la cantidad y el tipo de fase mineral que se forma en el hueso. Aunque las estructuras primarias de la colágena de tipo I de la piel y el tejido óseo son similares, hay diferencias en cuanto a modificaciones postraduccionales y distribución de los enlaces cruzados intermoleculares. Los agujeros de la estructura compacta de colágena son mayores en la colágena mineralizada del hueso y la dentina que en las colágenas no mineralizadas, como la del tendón. Las sustituciones de aminoácidos individuales en la porción helicoidal de la cadena □1 (*COL1A1*) o □2 (*COL1A2*) de la colágena de tipo I disuelven la organización del hueso y en la osteogénesis imperfecta. La marcada fragilidad esquelética que conllevan estos trastornos resalta la importancia que tiene la matriz fibrilar en la estructura ósea (cap. 342).

Los *osteoblastos* sintetizan y secretan la matriz orgánica. Derivan de células de origen mesenquimatoso (fig. 331-1A). Los osteoblastos activos se encuentran en la superficie del hueso de nueva formación. A medida que el osteoblasto secreta matriz, que luego se mineraliza, la célula se convierte en un *osteocito*, todavía conectado con su irrigación sanguínea mediante un conjunto de canalículos. Los osteocitos representan la generalidad de las células del hueso. Se piensa que son mecanosensores del hueso y que comunican señales a los osteoblastos de la superficie y a sus progenitores a través de la red canalicular. La mineralización de la matriz, tanto en el hueso trabecular como en las osteonas de hueso cortical compacto (*sistemas haversianos*), comienza poco

después de su secreción (mineralización primaria), pero no terminará hasta después de varias semanas o incluso más tiempo (mineralización secundaria). Aunque esta mineralización aprovecha las altas concentraciones séricas de calcio y fosfato, próximas a la saturación, la mineralización es un proceso con todo cuidado regulado que depende de la actividad de la fosfatasa alcalina derivada de los osteoblastos, que quizá funciona hidrolizando inhibidores de la mineralización.

FIGURA 331-1.



Vías que regulan el desarrollo de los (*A*) osteoblastos y (*B*) osteoclastos. Las hormonas, las citocinas y los factores de crecimiento que controlan la proliferación y diferenciación celular se muestran por encima de las flechas. Los factores de transcripción y otros marcadores específicos de las diversas etapas del desarrollo se ilustran por debajo de las flechas. BMP, proteínas morfógenas óseas; PTH, hormona paratiroidea; Vit D, vitamina D; IGF, factores de crecimiento semejantes a la insulina; CBFA1, factor fijador nuclear A1; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; PU-1, un factor de transcripción de la familia ets específico del monocito y el linfocito B; NFκB, factor nuclear κB; TRAF, factores relacionados con el receptor del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor receptor-associated factors*); ligando de RANK, ligando del activador del receptor de NFκB; IL-1, interleucina-1; IL-6, interleucina-6. (Fuente: *Suda et al.*, con modificaciones.)

Los estudios genéticos en seres humanos y en ratones han identificado varios genes decisivos que controlan el desarrollo del osteoblasto. El factor de fijación de núcleos A1 ([*core-binding factor A1*, CBFA1], también denominado *RUNX2*), es un factor de transcripción que se expresa específicamente en los progenitores de los condrocitos (células del cartílago) y los osteoblastos, así como en los osteoblastos maduros. El *CBFA1* regula la expresión de varias proteínas importantes del osteoblasto, entre las que se encuentran el ostérix (otro factor de transcripción necesario para la maduración del osteoblasto), la osteopontina, la sialoproteína ósea, la colágena de tipo 1, la osteocalcina y el ligando del receptor activador de NFκB (*receptor-activator of NFκB*, RANK). La expresión de *CBFA1* está regulada por las proteínas morfógenas óseas (*bone morphogenic proteins*, BMP). Los

ratones con déficit de *CBFA1* están carentes de osteoblastos, en tanto que los que presentan deleción de un solo alelo (*CBFA1* +/−) muestran retraso en la formación de las clavículas y algunos huesos del cráneo. Las anormalidades ulteriores son similares a las observadas en el trastorno humano *displasia cleidocraneal*, que también se debe a mutaciones inactivadoras heterocigotas del *CBFA1*.

La molécula de señalización paracrina llamada *erizo indio* (*Indian hedgehog*, Ihh) también desempeña un papel decisivo en el desarrollo del osteoblasto, según se pone de manifiesto por el hecho de que los ratones con déficit de Ihh carecen de osteoblasto en el hueso formado sobre un molde de cartílago (osificación endocondral). Las señales que se originan a partir de miembros de la familia de factores paracrinos wnt (sitio de integración del virus del tumor mamario de ratón sin alas [*wingless-type mouse mammary tumor virus*]) también son importantes. Los seres humanos y los ratones que carecen de un correceptor de la familia wnt, la LRP5 (proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteínas [*lipoprotein receptor-related protein 5*]), presentan osteoporosis. Curiosamente, los seres humanos con una forma hiperactiva de LRP5 presentan una mayor masa ósea. Existen otros múltiples factores reguladores del crecimiento que afectan a la función del osteoblasto, entre los que se incluyen los tres factores de crecimiento transformadores beta, íntimamente relacionados, los factores de crecimiento fibroblástico (*fibroblast growth factors*, FGF) 2 y 18, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y los factores de crecimiento semejantes a la insulina (*insulin-like growth factors*, IGF) I y II. Hay hormonas, como la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH) y la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25$[OH]_2$D), que activan receptores expresados por los osteoblastos para garantizar la homeostasia mineral y que influyen en diversas funciones de la célula ósea.

La resorción ósea es realizada principalmente por los *osteoclastos*, células multinucleadas que se forman por la fusión de células derivadas del precursor común de macrófagos y osteoclastos. Se han identificado múltiples factores que regulan el desarrollo del osteoclasto (fig. 331-1B). Los factores producidos por los osteoblastos o las células del estroma medular permiten que los osteoblastos controlen el desarrollo y la actividad del osteoclasto. El factor estimulador de colonias de macrófagos (*macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF) desempeña un papel decisivo en varios de los pasos de esta vía y acaba por llevar a la fusión a las células progenitoras de los osteoclastos para dar lugar a la formación de osteoclastos activos multinucleados. El ligando del RANK, un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), se expresa en la superficie de los progenitores de los osteoblastos y los fibroblastos del estroma. En un proceso que conlleva interacciones intercelulares, el ligando de RANK se une al receptor RANK en los progenitores del osteoclasto, estimulando la diferenciación y la activación de éste. Por otra parte, existe un receptor señuelo soluble, llamado osteoprotegerina, que puede fijar el ligando de RANK e inhibir la diferenciación de los osteoclastos. Diversos factores de crecimiento y citocinas (incluidos las interleucinas 1, 6 y 11, el TNF y el interferón gamma) modulan la diferenciación y la función del osteoclasto. La mayor parte de las hormonas que influyen en el funcionamiento del osteoclasto no actúan directamente sobre esta célula, sino que más bien influyen en la señalización del M-CSF y el ligando de RANK por parte de los osteoblastos. Tanto la hormona paratiroidea como la 1,25-$(OH)_2$D aumentan el número y la actividad de los osteoclastos, en tanto que el estrógeno disminuye el número y la actividad de los osteoclastos por este mecanismo indirecto. En cambio, la calcitonina se une a su receptor en la superficie basal de los osteoclastos e inhibe directamente la función de estas células.

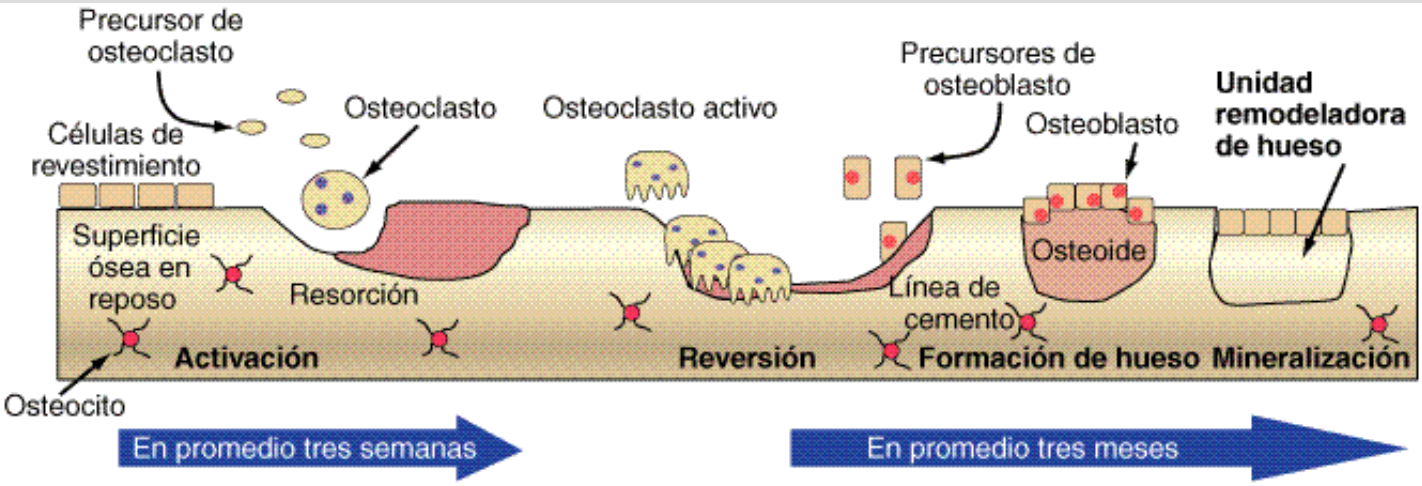
La resorción ósea mediada por osteoclastos tiene lugar en espacios festoneados (*lagunas de Howship*), donde los osteoclastos se adhieren, a través de una integrina $\alpha_v\beta_3$ específica, a componentes de la matriz ósea como la osteopontina. El osteoclasto queda firmemente fijado a la matriz subyacente y secreta protones, cloro y

proteinasas hacia un espacio confinado que podría compararse con un lisosoma extracelular. La superficie activa del osteoclasto forma un borde festoneado que contiene una ATPasa (trifosfatasa de adenosina) de bomba de protones especializada que secreta ácido y solubiliza la fase mineral. La anhidrasa carbónica (isoenzima tipo II) que se encuentra dentro del osteoclasto genera los protones necesarios. La matriz ósea se resorbe en el ambiente ácido adyacente al borde festoneado bajo la acción de proteasas que actúan a un pH bajo, como la catepsina K.

En el embrión y en el niño en crecimiento, el hueso se desarrolla remodelando y reemplazando un cartílago previamente calcificado (formación de hueso endocondral) o se forma sin matriz cartilaginosa (formación de hueso intramembranoso). Los condrocitos proliferan, secretan y mineralizan la matriz, se agrandan (se hipertrofian) y luego se mueren, aumentando de esta manera la masa ósea y brindando la matriz y los factores que estimulan la formación de hueso endocondral. Este proceso está regulado por factores locales, como el IGF-I y II, el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP) y el FGF, y por hormonas generalizadas, como la hormona del crecimiento, los glucocorticoides y los estrógenos.

El hueso nuevo, ya sea el formado en los lactantes o en los adultos durante la reparación, tiene un cociente células/matriz relativamente alto y se caracteriza por ásperos haces de fibras de colágena que se entrelazan y dispersan aleatoriamente (hueso entretejido). En los adultos, el hueso más maduro se organiza con haces de fibras de disposición regular en láminas paralelas o concéntricas (hueso laminar). En los huesos largos, el depósito de hueso laminar en disposición concéntrica alrededor de los vasos sanguíneos forma los sistemas haversianos. El crecimiento longitudinal de los huesos depende de la proliferación de las células cartilaginosas y de la secuencia endocondral de la placa de crecimiento. El crecimiento en amplitud y espesor se logra mediante la formación de hueso en la superficie perióstica y por resorción en la superficie endóstica, superando la tasa de formación a la de resorción. En los adultos, después de cerrarse las placas de crecimiento, cesa el crecimiento longitudinal y la formación de hueso endocondral, aunque queda cierta actividad en las células cartilaginosas subyacentes a la superficie articular. Sin embargo, incluso en los adultos, el remodelamiento del hueso (dentro de los sistemas haversianos y en el hueso trabecular) continúa durante toda la vida. En los adultos, aproximadamente 4% de la superficie del hueso trabecular (como la cresta ilíaca) interviene en la resorción activa, en tanto que 10 a 15% de las superficies trabeculares está recubierta de osteoide. Los estudios radioisotópicos indican que cada año se deposita y elimina hasta 18% del calcio esquelético total. Por consiguiente, el hueso es un tejido con metabolismo activo que requiere una irrigación sanguínea intacta. El ciclo de resorción y formación de hueso es un proceso muy coordinado que lleva a cabo la unidad multicelular básica, que consta de un grupo de osteoclastos y de osteoblastos (fig. 331-2).

FIGURA 331-2.



Representación esquemática del remodelamiento óseo. El ciclo de remodelamiento es llevado a cabo por la unidad multicelular básica (*basic multicellular unit,* BMU), que consta de un grupo de osteoclastos y osteoblastos. En el hueso cortical, las BMU forman túneles a través del tejido, en tanto que en el hueso esponjoso se desplazan a través de la superficie trabecular. El proceso de remodelamiento óseo es iniciado por una contracción de las células del revestimiento y el reclutamiento de precursores de osteoclastos. Estos precursores se fusionan para formar osteoclastos multinucleados activos que median en la resorción ósea. Los osteoclastos se adhieren al hueso y después lo eliminan por acidificación y digestión proteolítica. A medida que avanza la BMU, los osteoclastos abandonan el sitio de resorción y llegan los osteoblastos para cubrir la zona excavada y comenzar el proceso de formación de hueso nuevo mediante la secreción de osteoide, que acaba por mineralizarse en hueso nuevo. Después de la mineralización del osteoide, los osteoblastos se aplanan y forman una capa de células de revestimiento sobre el hueso nuevo.

La respuesta del hueso a las fracturas, las infecciones, la interrupción de la irrigación sanguínea y las lesiones expansivas es relativamente limitada. El hueso muerto debe resorberse y es necesario que se forme hueso nuevo, proceso que se lleva a cabo junto con el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la zona afectada. En las lesiones que destruyen la organización del tejido, como ocurre en las fracturas con aposición de fragmentos deficiente o cuando existe movimiento en el sitio de fractura, las células del estroma progenitor se diferencian para formar células con capacidades funcionales diferentes de las de los osteoblastos, formándose cantidades variables de tejido fibroso y cartílago. Cuando hay una aposición satisfactoria con fijación y poco movimiento en el sitio de fractura, la reparación ocurre predominantemente por la formación de hueso nuevo sin otro tejido cicatrizal.

El remodelamiento del hueso ocurre a lo largo de las líneas de fuerza generadas por la tensión mecánica. Las señales de estas fuerzas mecánicas son percibidas por los osteocitos, que transmiten señales a los osteoclastos, a los osteoblastos o a sus precursores. Las deformidades en arco aumentan la formación de hueso nuevo en la superficie cóncava y la resorción en la convexa, aparentemente con el propósito de producir la estructura mecánica más sólida. Las lesiones expansivas del hueso, como los tumores, inducen la resorción en la superficie de contacto con el tumor, produciendo ligandos, como el PTHrP, que estimulan la diferenciación funcional del osteoclasto. Incluso en un trastorno tan estructuralmente destructivo como la enfermedad de Paget, el remodelamiento está determinado por fuerzas mecánicas. Por consiguiente, la plasticidad ósea refleja una interacción de las células entre sí y con el ambiente.

Los productos de la actividad del osteoblasto y del osteoclasto ayudan a diagnosticar y tratar las enfermedades óseas. La actividad del osteoblasto puede valorarse determinando los niveles séricos de fosfatasa alcalina específica del hueso. Asimismo, prácticamente sólo los osteoblastos producen osteocalcina, una proteína que secretan. La actividad del osteoclasto se puede evaluar determinando los productos de degradación de la colágena. Las moléculas de colágena se unen entre sí de manera covalente en la matriz extracelular a través de

la formación de enlaces cruzados de hidroxipiridinio (cap. 342). Estos péptidos de enlaces cruzados pueden medirse tanto en la orina como en la sangre.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

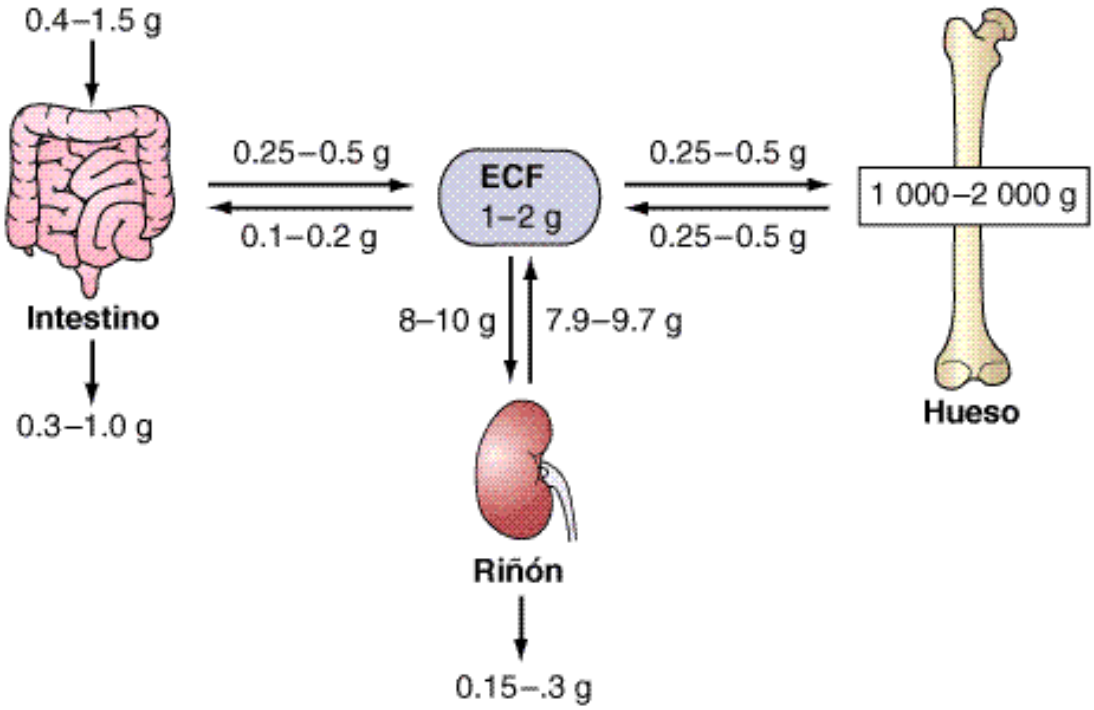
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Metabolismo del calcio

Más de 99% de los 1 a 2 kg de calcio que contiene normalmente el organismo humano adulto residen en el esqueleto, donde proporcionan estabilidad mecánica y sirven de depósito, que a veces se requiere para mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular (*extracellular fluid*, ECF) (fig. 331-3). El depósito de calcio en el esqueleto se vuelve importante al principio durante el primer trimestre de la vida fetal, se apremia durante la infancia y la adolescencia, alcanza su nivel máximo en las primeras etapas de la edad adulta y declina gradualmente a partir de entonces a velocidades que rara vez sobrepasan 1 a 2% anual. Estos cambios lentos en el contenido total de calcio del esqueleto contrastan con las tasas diarias relativamente altas de los flujos de calcio hacia adentro y fuera del hueso (alrededor de 250 a 500 mg de una y otra parte), que están íntimamente equilibrados y forman un proceso mediado por la actividad acoplada de los osteoblastos y los osteoclastos. Otro 0.5 a 1% del calcio esquelético es intercambiado libremente (p. ej., en equilibrio químico) con el que se encuentra en el líquido extracelular.

FIGURA 331-3.



Homeostasia del calcio. Ilustración esquemática del contenido de calcio del líquido extracelular (ECF) y del tejido óseo, así como de la dieta y las heces; la magnitud del flujo de calcio por día, según se calcula con diversos métodos, se muestra en sitios de transporte en el intestino, el riñón y el hueso. Los intervalos de valores mostrados son aproximados y se escogieron para ilustrar algunos aspectos descritos en el texto. En los trastornos del equilibrio del calcio, las tasas de liberación de calcio por el hueso y la captación de este elemento por el mismo son iguales.

La concentración de calcio ionizado en el líquido extracelular debe mantenerse dentro de un intervalo estrecho en virtud de su participación decisiva en una amplia gama de funciones celulares, ante todo en las que intervienen en la actividad neuromuscular, la secreción y la transducción de señales. Los niveles intracelulares de calcio libre citosólico constituyen cerca de 100 nmol/L y son 10 000 veces más bajos que la concentración de calcio ionizado que se encuentra en la sangre y el líquido extracelular (1.1 a 1.3 mmol/L). Este gradiente químico escarpado favorece la afluencia rápida de calcio por los diversos canales del calcio de la membrana celular, que pueden ser activados por hormonas, metabolitos o neurotransmisores, modificando pronto el funcionamiento celular. En la sangre, la concentración total de calcio normalmente es de 2.2 a 2.6 mM (8.5 a 10.5 mg/100 ml), de los que alrededor de 50% se encuentra ionizado. La parte restante se encuentra unida iónicamente a proteínas de carga negativa (predominantemente albúmina e inmunoglobulinas) o formando complejos débiles con fosfato, citrato, sulfato y otros aniones. Las alteraciones de las concentraciones séricas de proteínas afectan directamente a la concentración total de calcio en sangre, aun cuando la concentración de calcio ionizado permanezca normal. En un algoritmo para corregir los cambios proteínicos se ajusta el calcio sérico total (en mg/100 ml) en sentido ascendente multiplicando por 0.8 el déficit de albúmina sérica (g/100 ml) o por 0.5 el déficit de inmunoglobulinas del suero (en g/100 ml). No obstante, estas correcciones proporcionan únicamente estimaciones aproximadas de las concentraciones reales de calcio libre y pueden ser engañosas. La acidosis también altera el calcio ionizado al disminuir su unión a proteínas. Lo mejor es medir directamente el calcio ionizado en sangre con un método que utilice electrodos selectivos para el calcio.

El control de la concentración de calcio ionizado en el líquido extracelular se logra normalmente ajustando las tasas de desplazamiento de calcio a través de los epitelios intestinales y renales. Estos ajustes son mediados principalmente por cambios en los niveles sanguíneos de las hormonas paratiroidea y $1,25(OH)_2D$. El calcio ionizado en sangre suprime directamente la secreción de PTH al activar receptores que perciben el calcio paratiroideo (*calcium-sensing receptors*, CaSR). De la misma manera, el calcio ionizado afecta indirectamente a la secreción de PTH a través de efectos en la producción de $1,25(OH)_2D$. Este metabolito activo de la vitamina D inhibe la producción de PTH mediante un mecanismo no bien dilucidado de retroalimentación negativa (cap. 332).

En Estados Unidos, el aporte de calcio normal de la alimentación es muy variable y fluctúa entre 10 y 37 mmol/día (400 a 1 500 mg/día). Muchos individuos, para prevenir la osteoporosis, lo suplementan sistemáticamente con sales de calcio orales hasta lograr una ingesta total de 37 a 50 mmol/día (1 500 a 2 000 mg/día). La absorción intestinal de calcio ingerido implica mecanismos

activos (transcelulares) y pasivos (paracelulares). La absorción pasiva de calcio no es saturable y asciende a cerca de 5% de la ingesta diaria de calcio, en tanto que el mecanismo activo, controlado principalmente por la $1,25(OH)_2D$, normalmente fluctúa entre 20 y 70%. El transporte activo de calcio tiene lugar principalmente en la parte proximal del intestino delgado (duodeno y yeyuno proximal), si bien hay algo de absorción activa de calcio en casi todos los segmentos del intestino delgado. Las tasas óptimas de absorción de calcio requieren ácido gástrico. Éste es el caso ante todo de los suplementos de calcio débilmente disociables, como el carbonato de calcio. De hecho, las grandes cargas de carbonato de calcio no se absorben bien debido a su efecto neutralizante sobre el ácido gástrico. En los sujetos con aclorhidria, o en quienes toman medicamentos que inhiben la secreción de ácido gástrico, son necesarios suplementos con las comidas para optimizar su absorción. El empleo de citrato de calcio es preferible en estas circunstancias. La absorción de calcio también se ve limitada en estados patológicos como la insuficiencia pancreática o biliar, en la que el calcio ingerido permanece unido a los ácidos grasos no absorbidos o a otros componentes de los alimentos. A niveles altos de ingesta de calcio, se reduce la síntesis de $1,25(OH)_2D$, lo que disminuye la tasa de absorción activa de calcio en el intestino. Ocurre lo opuesto con la restricción de calcio en los alimentos. Parte del mismo, entre 2.5 y 5.0 mmol/día (100 a 200 mg/día), se excreta como un componente obligado de las secreciones intestinales y no es regulado por las hormonas calciotrópicas.

La regulación hormonal de la eficiencia absortiva intestinal, controlada por retroalimentación, da lugar a una absorción neta de calcio relativamente constante de 5 a 7.5 mmol/día (200 a 400 mg/día), aunque haya cambios importantes en el aporte diario de calcio con los alimentos. Esta carga diaria de calcio absorbido es excretada por los riñones de una manera que también está estrechamente regulada por la concentración de calcio ionizado en sangre. Alrededor de 8 a 10 g/día de calcio son filtrados por los glomérulos, de los que sólo 2 a 3% aparecen en la orina. La mayor parte del calcio filtrado (65%) se resorbe en los túbulos proximales a través de una vía paracelular pasiva que está acoplada a la resorción concomitante de NaCl y que no está regulada específicamente. La rama ascendente gruesa del asa de Henle a nivel cortical (*cortical thick ascending limb of Henle loop*, cTAL) resorbe alrededor de otro 20% del calcio filtrado, también por un mecanismo paracelular. La resorción de calcio en la cTAL requiere una proteína de unión densa denominada paracelina-1 y es inhibida por el aumento de las concentraciones sanguíneas de calcio o magnesio que actúa a través del CaSR, que se expresa en alto grado en las membranas basales y laterales de este segmento de la nefrona. La operación del CaSR renal brinda un mecanismo, independiente de aquellos por los que actúa directamente la hormona paratiroidea o la $1,25(OH)_2D$, mediante el cual el calcio sérico ionizado puede controlar la resorción renal de calcio. Por último, cerca de 10% del calcio filtrado sí se resorbe en los túbulos contorneados distales (*distal convoluted tubules*, DCT) mediante un mecanismo transcelular. El calcio entra en la superficie luminal de la célula a través de canales del calcio apicales específicos, cuyo número está sujeto a regulación. Luego se desplaza a través de la célula junto con una proteína específica fijadora de calcio

(calbindina-D28k) que amortigua las concentraciones de calcio citosólicas de la gran masa de calcio transportado. Las ATPasas de Ca^{2+} y los intercambiadores de Na/Ca^{2+} producen extrusión activa del calcio a través de la superficie basal y lateral, y con ello mantienen el gradiente transcelular de calcio. Todos estos pasos son aumentados de manera directa o indirecta por la hormona paratiroidea. Los túbulos contorneados distales también representan el sitio de acción de los diuréticos tiazídicos, que reducen la excreción de calcio urinario al bloquear un transportador de cloruro de sodio que se expresa en la superficie apical de estas células. A la inversa, las cargas de sodio en la alimentación, o el aumento del aporte distal de sodio ocasionado por los diuréticos de asa o la infusión de solución salina, reducen la resorción de calcio en los túbulos contorneados distales por una acción opuesta a la de las tiazidas.

Los mecanismos homeostáticos que normalmente mantienen una concentración constante de calcio ionizado en suero pueden fallar cuando existen aportes de calcio extremos o cuando se afectan los sistemas u órganos hormonales que intervienen en esta función. Por consiguiente, aunque la actividad del sistema de transporte intestinal activo dependiente de vitamina D sea máxima, las ingestas de calcio sostenidas de <5 mmol/día (<200 mg/día) no pueden proporcionar una absorción neta de calcio lo bastante grande como para reponer las pérdidas obligadas a través del intestino, el riñón, el sudor y otras secreciones. En este caso, el aumento de los niveles sanguíneos de PTH y de $1,25(OH)_2D$ activa la resorción osteoclástica para obtener el calcio requerido a partir del tejido óseo, lo que lleva a una pérdida progresiva de hueso y a un balance de calcio negativo. El aumento de hormona paratiroidea y de $1,25(OH)_2D$ también intensifica la resorción renal de calcio, y la $1,25(OH)_2D$ favorece la absorción de calcio en el intestino. Cuando los aportes de calcio son muy altos (>100 mmol/día; >4 g/día), la absorción intestinal pasiva continúa aportando calcio al líquido extracelular, aunque la regulación a la baja del transporte activo intestinal sea máxima y exista resorción de calcio por los túbulos renales. Esto puede ocasionar una hipercalciuria grave, nefrocalcinosis, insuficiencia renal progresiva e hipercalcemia (p. ej., "síndrome de la leche y los álcalis"). La deficiencia o el exceso de hormona paratiroidea o de vitamina D, las enfermedades intestinales y la insuficiencia renal representan otros retos frecuentes para la homeostasia normal del calcio (cap. 332).

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16278362]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Metabolismo del fósforo

Si bien 85% de los cerca de 600 g de fósforo corporal se encuentran en el mineral óseo, el fósforo también es un componente intracelular importante, como anión libre y como componente de múltiples compuestos organofosforados, como las proteínas estructurales, las enzimas, los factores de transcripción, los intermediarios de carbohidratos y de lípidos, las reservas de alta energía (trifosfato de adenosina [*adenosine triphosphate*, ATP], fosfato de creatina) y los ácidos nucleicos. A diferencia del calcio, el fósforo sale del interior de la célula en concentraciones cercanas a las presentes en el líquido extracelular (p. ej., 1 a 2 mmol/L). En las células y en el líquido extracelular, el fósforo sale en varias formas, predominantemente como $H_2PO_4^-$ o $NaHPO_4^-$, y tal vez 10% como HPO_4^{2-}. Esta mezcla de aniones es a la que llamaremos aquí "fosfatos". En suero, cerca de 12% del fósforo está unido a proteínas. Las concentraciones de fosfatos en sangre y líquido extracelular por lo general se expresan en términos de fósforo elemental, y el intervalo normal en los adultos es de 0.75 a 1.45 mmol/L (2.5 a 4.5 mg/100 ml). Dado que el volumen del compartimiento de líquido intracelular es doble que el del líquido extracelular, las determinaciones de fosfato en líquido extracelular podrían no reflejar con precisión la disponibilidad de fosfato dentro de las células después de ocurrir desplazamientos incluso leves de fosfato de un compartimiento a otro.

El fosfato se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos y se absorbe eficientemente (65%) en el intestino delgado, incluso en ausencia de vitamina D. Por otra parte, la eficiencia de la absorción de fosfato se intensifica más (hasta 85 a 90%) mediante mecanismos de transporte activo que son estimulados por la $1,25(OH)_2D$. Éstos entrañan la activación de cotransportadores de Na^+/PO_4^{2-} que desplazan el fosfato hacia las células intestinales en contra de un gradiente electroquímico desfavorable. La absorción diaria neta de fosfato a través del intestino varía mucho según la composición de la dieta, pero en general es del orden de 500 a 1 000 mg/día. La absorción de fosfato puede inhibirse con altas dosis de sales de calcio o con clorhidrato de sevelámero (Renagel), estrategias que suelen utilizarse para controlar los niveles de fosfato sérico en los pacientes con insuficiencia renal. Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio también reducen la absorción de fosfato, pero se utilizan con menos frecuencia debido a la potencial toxicidad del aluminio. El fosfato sérico bajo estimula directamente la síntesis de $1,25(OH)_2D$ por los túbulos proximales del riñón.

Los niveles de fosfato en suero varían hasta en 50% en un día normal. Esto refleja el efecto del

aporte alimentario, pero también un ritmo circadiano subyacente que tiene su nadir entre las 7:00 y las 10:00 h. La administración de carbohidratos, ante todo mediante soluciones de glucosa intravenosas en sujetos en ayunas, puede reducir el fosfato sérico en >0.7 mmol/L (2 mg/100 ml) debido a la captación rápida hacia las células y su utilización por éstas. Se observa una respuesta similar en el tratamiento de la cetoacidosis diabética y durante la alcalosis metabólica o respiratoria. Como el fosfato sérico varía tanto, es mejor llevar a cabo determinaciones basales en ayunas.

El control del fosfato sérico está determinado principalmente por la tasa de resorción tubular renal de la carga filtrada, que se aproxima a 4 a 6 g/día. En virtud de que la absorción intestinal de fosfato es muy eficiente, la excreción urinaria no es constante, sino que varía directamente con el aporte alimentario. La excreción fraccionaria de fosfato (cociente de depuración de fosfato/creatinina) en general es del orden de 10 a 15%. El túbulo proximal es el principal sitio en el que se regula la resorción renal de fosfato. Esto se logra mediante cambios en la expresión apical y la actividad de un cotransportador de Na^+/PO_4^{2-} (NaPi-2) en el túbulo proximal. La expresión apical de NaPi-2 se reduce pronto con la hormona paratiroidea, la principal hormona reguladora conocida de la expresión renal de fosfato. El FGF23 puede alterar en grado considerable la resorción de fosfato. Las mutaciones activadoras de *FGF23* producen el raro trastorno conocido con el nombre de raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante. A diferencia de la hormona paratiroidea, esta molécula también lleva a una menor síntesis de $1,25(OH)_2D$, que puede agravar la hipofosfatemia resultante al reducir la absorción intestinal de fosfato. La resorción renal de fosfato responde a los cambios del aporte alimentario, de manera que la restricción experimental de fosfato en los alimentos origina una merma espectacular del fosfato urinario al cabo de algunas horas, lo que antecede a cualquier disminución del fosfato sérico (p. ej., carga filtrada). Esta adaptación renal fisiológica a los cambios de disponibilidad del fosfato alimentario ocurre de manera independiente de la hormona paratiroidea. Los datos en ratones con supresión génica de *FGF23* sugieren que el FGF23 normalmente actúa reduciendo los niveles sanguíneos de fosfato y de 1,25-dihidroxivitamina D.

La resorción renal de fosfato se ve alterada por la hipocalcemia, la hipomagnesemia y la hipofosfatemia grave. La depuración de fosfato es intensificada por la expansión de volumen del líquido extracelular y es alterada por la deshidratación. La retención de fosfato es una característica fisiopatológica importante de la insuficiencia renal (cap. 261).

Hipofosfatemia

Causas

La hipofosfatemia puede presentarse por uno o más de tres mecanismos principales: 1) absorción intestinal insuficiente de fosfato, 2) excreción renal excesiva de fosfato o 3) distribución rápida del fosfato desde el líquido extracelular hasta el tejido óseo o los tejidos blandos (cuadro 331-1). Como el fosfato es tan abundante en los alimentos, su absorción intestinal insuficiente ya no se ve casi nunca, ahora que los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio, que fija el fosfato en el

intestino, ya no se utilizan tan comúnmente. Sin embargo, el ayuno o la inanición producen depleción del fosfato del organismo y predisponen a una hipofosfatemia posterior durante la reanudación de la alimentación, ante todo si esto se lleva a cabo con glucosa intravenosa únicamente.

Cuadro 331-1. Causas de hipofosfatemia

I. Disminución en la resorción de fosfato por los túbulos renales
A. Dependiente de PTH/PTHrP
1. Hiperparatiroidismo primario
2. Hiperparatiroidismo secundario
a. Déficit o resistencia a la vitamina D
b. Inanición o absorción deficiente de calcio
c. Síndrome de Bartter
d. Hipercalciuria renal autosómica recesiva con hipomagnesemia
3. Hipercalcemia dependiente de PTHrP del cáncer
4. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
B. Independiente de PTH/PTHrP
1. Hipofosfatemia genética
a. Raquitismo hipofosfatémico ligado a X
b. Enfermedad de Dent
c. Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante
d. Síndrome de Fanconi
e. Cistinosis
f. Enfermedad de Wilson
g. Síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa)
h. Hipercalciuria idiopática (subtipo por absorción)
i. Hipofosfatemia hereditaria con hipercalciuria (beduinos)
2. Osteomalacia inducida por tumor
3. Otros trastornos generalizados
a. Diabetes mellitus mal controlada
b. Alcoholismo
c. Hiperaldosteronismo
d. Hipomagnesemia
e. Amiloidosis
f. Síndrome urémico hemolítico

g. Trasplante renal o resección hepática parcial
h. Recalentamiento o hipertermia inducida
4. Medicamentos o toxinas
a. Etanol
b. Acetazolamida, otros diuréticos
c. Estrógenos o glucocorticoides en dosis altas
d. Metales pesados (plomo, cadmio)
e. Tolueno, *N*-metilformamida
f. Cisplatino, ifosfamida, foscarnet, rapamicina
g. Calcitonina, pamidronato
II. Alteraciones de la absorción intestinal de fosfato
A. Antiácidos que contienen aluminio
B. Sevalámero
III. Desplazamientos de fosfato extracelular hacia las células
A. Glucosa intravenosa
B. Insulinoterapia de la hiperglucemia prolongada o cetoacidosis diabética
C. Catecolaminas (adrenalina, dopamina, albuterol)
D. Alcalosis respiratoria aguda
E. Sepsis por gramnegativos, síndrome del choque tóxico
F. Recuperación de inanición o acidosis
G. Proliferación celular rápida
1. Crisis blástica leucémica
2. Eritropoyetina intensiva, otro tratamiento de líquido cefalorraquídeo
IV. Aceleración en la formación neta de hueso
A. Después de paratiroidectomía
B. Tratamiento del déficit de vitamina D, enfermedad de Paget
C. Metástasis osteoblástica

La hipofosfatemia crónica por lo general representa un trastorno de pérdida persistente de fosfato por los túbulos renales. La activación excesiva de los receptores PTH/PTHrP en el túbulo proximal, por hiperparatiroidismo primario o secundario, o por el síndrome de hipercalcemia mediada por PTHrP en los procesos malignos (cap. 332), figura entre las causas más comunes de hipofosfatemia renal, ante todo por la alta prevalencia del déficit de vitamina D entre estadounidenses de edad avanzada. La hipercalcemia hipocalciúrica familiar y la condrodistrofia de Jansen son ejemplos raros de trastornos genéticos en esta categoría (cap. 332). Varias enfermedades genéticas producen pérdida de potasio tubular independiente de la PTH/PTHrP, con raquitismo u osteomalacia

concomitantes. La más común de éstas es el raquitismo hipofosfatémico ligado a X (*X-linked hypophosphatemic rickets*, XLHR), que resulta de mutaciones inactivadoras en una endopeptidasa denominada *PHEX* (gen regulador de fosfato con homologías para las endopeptidasas en el cromosoma X [p*hosphate-regulating gen with* h*omologiesto* e*ndopeptidases on the* X *chromosome*]), que se expresa de manera más abundante en la superficie de los osteoblastos maduros. Se considera que la PHEX normalmente inactiva una hormona fosfatúrica (fosfatonina) que altera la resorción de fosfato en los túbulos renales y la síntesis de $1,25(OH)_2D$ en los túbulos renales proximales. Los trastornos que posiblemente comparten una fisiopatología relacionada con el XLHR son el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (*autosomal dominant hypophosphatemic rickets*, ADHR) y la osteomalacia inducida por tumores (*tumor-induced osteomalacia*, TIO). Todos éstos manifiestan hipofosfatemia grave, pérdida de fosfato renal que a veces conlleva aminoaciduria, niveles sanguíneos bajos de $1,25(OH)_2D$, niveles séricos bajos o normales de calcio y evidencia de alteraciones en la mineralización del cartílago o el hueso. El ADHR se debe a mutaciones activadoras del gen que codifica el FGF23, que es fosfatúrico cuando se administra a ratones. La osteomalacia inducida por tumores es un trastorno adquirido en el que un conjunto de tumores, por lo general de origen mesenquimatoso y casi siempre benignos desde el punto de vista histológico, secretan una molécula semejante a la fosfatonina (cap. 87). El síndrome hipofosfatémico se resuelve por completo al cabo de horas a días tras la resección satisfactoria del tumor causal. Estos tumores expresan grandes cantidades de mRNA de FGF23, lo que hace pensar en la posibilidad de que el FGF23 sea una fosfatonina. No obstante, hasta el momento no se ha aclarado si el FGF23 es un sustrato fisiológico de la PHEX. La enfermedad de Dent es un trastorno recesivo ligado a X causado por mutaciones inactivadoras en el CLCN5, un transportador de cloruro que se expresa en los endosomas del túbulo proximal; las manifestaciones comprenden hipercalciuria, hipofosfatemia y cálculos renales recurrentes. La pérdida renal de fosfato es común en los diabéticos mal controlados y los alcohólicos, quienes por tanto corren el riesgo de sufrir hipofosfatemia yatrógena cuando se tratan con insulina o glucosa intravenosa, respectivamente. Los diuréticos y otros medicamentos y toxinas pueden causar defectos en la resorción de fosfato en los túbulos renales (cuadro 331-1).

En los pacientes hospitalizados, la hipofosfatemia suele atribuirse a la redistribución masiva de fosfatos desde el líquido extracelular hasta las células. El tratamiento de la cetoacidosis diabética con insulina es paradigmático de este fenómeno, en el que la gravedad de la hipofosfatemia guarda relación con la magnitud de la depleción precedente de fosfato y otros electrólitos (cap. 323). La hipofosfatemia suele ser más intensa muchas horas después del inicio de la insulinoterapia y es difícil pronosticar, basándose en las determinaciones basales de fosfato sérico, el momento de la presentación, que es cuando la hiperazoemia prerrenal puede encubrir la depleción importante de fosfato. Otros factores que contribuyen a esta hipofosfatemia redistributiva aguda son la inanición y la desnutrición precedentes, la administración de glucosa intravenosa sin más nutrimentos, el aumento de las catecolaminas en sangre (endógenas o exógenas), la alcalosis respiratoria y la recuperación tras una acidosis metabólica.

La hipofosfatemia también se presenta en forma transitoria (en el curso de semanas a meses) durante la fase de formación neta acelerada de hueso después de una paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario grave o durante el tratamiento de la deficiencia de vitamina D o de la enfermedad de Paget lítica. Esto suele ser más notorio en los pacientes que en la fase preoperatoria tienen indicios de recambio óseo alto (p. ej., altos niveles séricos de fosfatasa alcalina). Las metástasis osteoblásticas también originan este síndrome.

Datos clínicos y de laboratorio

Las manifestaciones clínicas de la hipofosfatemia grave reflejan un defecto generalizado en el metabolismo energético celular a causa de la depleción de ATP, la desviación desde la fosforilación oxidativa hacia la glucólisis y la disfunción concomitante de tejidos y órganos. La hipofosfatemia grave aguda se presenta ante todo o exclusivamente en los pacientes hospitalizados con enfermedades médicas o quirúrgicas graves y con depleción de fosfatos preexistente a causa de una pérdida excesiva por la orina, una absorción deficiente grave o desnutrición. La hipofosfatemia crónica suele ser menos grave y en el cuadro clínico predominan las manifestaciones musculoesqueléticas, como la ostalgia, las seudofracturas y la debilidad de los músculos proximales o, en los niños, el raquitismo y la estatura corta.

Las manifestaciones neuromusculares de la hipofosfatemia grave son variables, pero pueden incluir debilidad muscular, letargo, confusión, desorientación, alucinaciones, disartria, disfagia, parálisis oculomotoras, anisocoria, nistagmo, ataxia, temblor cerebeloso, balismo, hiporreflexia, alteraciones del control de esfínteres, déficit sensoriales distales, parestesias, hiperestesias, parálisis generalizada o ascendente semejante a la de Guillain-Barré, convulsiones, estado de coma y muerte. Las secuelas graves, como parálisis, confusión y convulsiones, posiblemente ocurren sólo en concentraciones de fosfato <0.25 mmol/L (<0.8 mg/100 ml). Se puede presentar rabdomiólisis durante la hipofosfatemia de rápido avance. El diagnóstico de la rabdomiólisis inducida por hipofosfatemia puede pasarse por alto, ya que hasta 30% de los pacientes con hipofosfatemia aguda (<0.7 m*M*) muestran elevaciones de la fosfocinasa de creatinina que alcanzan su máximo de uno a dos días después del nadir del fosfato sérico, que es cuando la liberación de fosfato por los miocitos lesionados puede llevar a una casi normalización de los niveles de fosfato en la circulación sanguínea.

La insuficiencia respiratoria y la disfunción cardíaca, reversibles con el tratamiento con fosfato, pueden presentarse con niveles de fosfato en suero de 0.5 a 0.8 mmol/L (1.5 a 2.5 mg/100 ml). También pueden presentarse defectos tubulares renales, como acidosis tubular, glucosuria y alteraciones de la resorción de sodio y calcio. Las anormalidades hematológicas se correlacionan con las reducciones de ATP y 2,3-difosfoglicerato a nivel intracelular, y comprenden la microesferocitosis eritrocítica y la hemólisis; alteraciones de la disociación de la oxihemoglobina; defectos de la quimiotaxis leucocítica, la fagocitosis y la destrucción de bacterias, y la disfunción plaquetaria con hemorragia gastrointestinal espontánea.

Tratamiento

La hipofosfatemia grave (<0.75 mmol/L [<2 mg/100 ml]), ante todo en caso de depleción de fosfatos subyacente, constituye una anormalidad electrolítica peligrosa que debe corregirse de inmediato. Lamentablemente, el déficit acumulado de fosfato en el organismo no puede pronosticarse fácilmente basándose en el nivel de fosfato en la circulación sanguínea, y el tratamiento debe abordarse de manera empírica. El umbral para emprender el tratamiento con fosfato por vía intravenosa y la dosis que se administre dependerán del funcionamiento renal, la posible gravedad y duración de la depleción de fosfato subyacente, y la presencia y gravedad de los síntomas compatibles con los de hipofosfatemia. En los adultos, el fosfato puede administrarse de manera segura por vía intravenosa mediante mezclas neutrales de sales de fosfato de sodio y de potasio en dosis iniciales de 0.2 a 0.8 mmol/kg de fósforo elemental en el transcurso de 6 h (p. ej., 10 a 50 mmol en 6 h); las dosis >20 mmol/6 h se reservarán para quienes tengan niveles séricos <0.5 mmol/L (1.5 mg/100 ml) y un funcionamiento renal normal. En el cuadro 331-2 se presenta uno de los planteamientos recomendados. Los niveles séricos de fosfato y calcio deben vigilarse estrechamente (cada 6 a 12 h) durante todo el tratamiento. Es necesario evitar los productos calcio-fósforo en suero >50, para reducir el riesgo de calcificación heterotópica. La hipocalcemia, si se presenta, se corregirá antes de administrar el fosfato intravenoso. La hipofosfatemia menos grave, del orden de 0.5 a 0.8 mmol/L (1.5 a 2.5 mg/100 ml), por lo general puede tratarse con fósforo elemental oral en dosis fraccionadas de 750 a 2 000 mg/día; las dosis más altas pueden ocasionar meteorismo y diarrea.

Cuadro 331-2. Tratamiento intravenoso de la hipofosfatemia

Considérense
Posible gravedad de la depleción de fosfato subyacente
Administración parenteral concomitante de glucosa
Presencia de complicaciones neuromusculares, cardiopulmonares o hematológicas de la hipofosfatemia
Función renal (reducir dosis en 50% si la creatinina en suero es >220 μmol/L [>2.5 mg/100 ml])
Nivel de calcio sérico (corregir primero la hipocalcemia; reducir dosis en 50% si existe hipercalcemia)

Lineamientos			
Fósforo sérico, mM (mg/100 ml)	**Tasa de infusión, mmol/h**	**Duración, h**	**Total administrado, mmol**
<0.8 (<2.5)	2.0	6	12
<0.5 (<1.5)	4.0	6	24
<0.3 (<1.0)	8.0	6	48

Las tasas mostradas están calculadas en una persona de 70 kg; los niveles de calcio y fósforo en suero deben medirse cada 6 a 12 h durante el tratamiento; las infusiones pueden repetirse para alcanzar niveles de fósforo sérico estables >0.8 mmol/L (>2.5 mg/100 ml); la mayor parte de las formulaciones disponibles en Estados Unidos proporcionan 3 mmol/ml de sodio o de fosfato de potasio.

En el tratamiento de la hipofosfatemia crónica es necesario saber la causa o las causas del trastorno. La hipofosfatemia relacionada con el hiperparatiroidismo secundario del déficit de vitamina D suele responder al tratamiento con vitamina D y calcio solo. El raquitismo hipofosfatémico ligado a X, el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, la osteomalacia inducida por tumores y los trastornos relacionados con los túbulos renales se tratan normalmente mediante dosis orales de fosfato fraccionadas, a menudo con calcio y suplementos de $1,25(OH)_2D$ para evitar el bloqueo de la síntesis renal de $1,25(OH)_2D$ y prevenir el hiperparatiroidismo secundario causado por la supresión de los niveles de calcio en el líquido extracelular. Se pueden utilizar diuréticos tiazídicos para prevenir la nefrocalcinosis en los pacientes tratados de esta manera. Por lo general no es posible una normalización completa de la hipofosfatemia en estos trastornos. El tratamiento óptimo de la osteomalacia inducida por tumores es la resección del tumor causal, que puede localizarse mediante un reconocimiento esquelético radiográfico, con una gammagrafía ósea (muchos están situados en el hueso) o bien mediante una gammagrafía radioisotópica con sestamibi u octreótido marcada. En un pequeño número de pacientes se ha tratado con éxito la hipofosfatemia originada por la osteomalacia inducida por tumores mediante octreótido.

Hiperfosfatemia

Causas

Cuando la carga filtrada de fosfato y la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) son normales, se alcanza el control de los niveles de fosfato en suero mediante el ajuste de la tasa a la que se resorbe el fosfato por el cotransportador NaPi-2 del túbulo proximal. El principal regulador hormonal de la actividad del NaPi-2 es la hormona paratiroidea. La hiperfosfatemia, definida en el adulto como una concentración de fosfato sérico en ayunas de más de 1.8 mmol/L (5.5 mg/100 ml), por lo general se debe a alteraciones de la filtración glomerular, hipoparatiroidismo, aporte excesivo de fosfatos hacia el líquido extracelular (desde el hueso o el intestino, o por tratamiento parenteral con fosfato) o alguna combinación de estos factores (cuadro 331-3). El límite superior de las concentraciones séricas de fosfato es más alto en los niños y neonatos (2.4 mmol/L [7 mg/100 ml]). Resulta útil distinguir la hiperfosfatemia causada por una alteración de la excreción renal de fosfatos de la producida por un aporte excesivo de fosfatos hacia el líquido extracelular (cuadro 331-3).

Cuadro 331-3. Causas de hiperfosfatemia

I. Alteraciones de la excreción renal de fosfato
A. Insuficiencia renal
B. Hipoparatiroidismo
1. Del desarrollo
2. Autoinmunitario
3. Después de cirugía o radiación del cuello
4. Mutaciones activadoras del receptor sensor de calcio
C. Supresión paratiroidea
1. Hipercalcemia independiente de la paratiroides
a. Intoxicación por vitamina D o vitamina A
b. Sarcoidosis, otras enfermedades granulomatosas
c. Inmovilización, metástasis osteolíticas
d. Síndrome de la leche y los alcalinos
2. Hipermagnesemia grave o hipomagnesemia
D. Seudohipoparatiroidismo
E. Acromegalia
F. Calcinosis tumoral
G. Tratamiento con heparina
II. Cargas masivas de fosfato en el líquido extracelular
A. Administración rápida de fosfato exógeno (intravenoso, oral, rectal)
B. Lesión o necrosis celular extensa
1. Lesiones por aplastamiento
2. Rabdomiólisis
3. Hipertermia
4. Hepatitis fulminante
5. Tratamiento citotóxico
6. Anemia hemolítica grave
C. Desplazamientos transcelulares de fosfato
1. Acidosis metabólica
2. Acidosis respiratoria

En la insuficiencia renal crónica, la reducción de la tasa de filtración glomerular origina retención de fosfatos. La hiperfosfatemia, a su vez, altera además la síntesis renal de $1,25(OH)_2D$ y estimula la secreción de hormona paratiroidea y la hipertrofia de las paratiroides, tanto de manera directa como indirecta (al reducir los niveles sanguíneos de calcio ionizado). Por consiguiente, la hiperfosfatemia es una causa importante del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal y

debe abordarse en una etapa temprana del curso de la enfermedad (caps. 261 y 332).

El hipoparatiroidismo origina hiperfosfatemia a través de una mayor excreción en los cotransportadores NaPi-2 del túbulo proximal. El hipoparatiroidismo, o la supresión de la paratiroides, obedece a múltiples causas potenciales, entre las que se incluyen las enfermedades autoinmunitarias, la falta de tejido paratiroideo funcional —ya sea desde el desarrollo, por razones quirúrgicas o inducida por radiación—, la intoxicación por vitamina D u otras causas de hipercalcemia independiente de la hormona paratiroidea, la resistencia celular a la hormona paratiroidea (seudohipoparatiroidismo o hipomagnesemia), los trastornos infiltrativos como la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis, y las alteraciones de la secreción de hormona paratiroidea causadas por hipermagnesemia, hipomagnesemia grave o mutaciones activadoras en el CaSR. La hipocalcemia también contribuye directamente a las alteraciones de la depuración de fosfato, ya que la infusión de calcio puede inducir hiperfosfaturia en los sujetos con hipoparatiroidismo. El aumento de la resorción tubular de fosfato también se presenta en los individuos con acromegalia, durante la administración de heparina y en la calcinosis tumoral. Esta última es un trastorno genético raro en el que hay elevación de los niveles séricos de $1,25(OH)_2D$, supresión paratiroidea, aumento de la absorción intestinal de calcio e hiperostosis focal con grandes osificaciones heterotópicas periarticulares lobuladas (ante todo en los hombros y las caderas), junto con hiperfosfatemia. En algunas formas de calcinosis tumoral, los niveles séricos de fósforo son normales.

Cuando grandes cantidades de fosfato se difunden pronto hacia el líquido extracelular, puede presentarse hiperfosfatemia aunque el riñón funcione normalmente. Algunos ejemplos son el tratamiento excesivo con fosfato intravenoso, la administración oral o rectal de grandes cantidades de laxantes con fosfato o enemas (ante todo en niños), la lesión considerable de tejidos blandos o la necrosis (lesiones por aplastamiento, rabdomiólisis, hipertermia, hepatitis fulminante, quimioterapia citotóxica), la anemia hemolítica considerable y los desplazamientos transcelulares de fosfato inducidos por acidosis metabólica o respiratoria grave.

Datos clínicos

Las consecuencias clínicas de la hiperfosfatemia grave y aguda se deben principalmente a la formación de precipitados de fosfato o de calcio generalizados y a la posterior hipocalcemia. En consecuencia, pueden presentarse tetania, convulsiones, nefrocalcinosis acelerada (con insuficiencia renal, hipercaliemia, hiperuricemia y acidosis metabólica) y calcificaciones pulmonares o cardíacas (incluida la aparición de bloqueos cardíacos agudos). La gravedad de estas complicaciones guarda relación con la elevación de los niveles de fosfato en suero, que pueden alcanzar concentraciones de hasta 7 mmol/L (20 mg/100 ml) en caso de lesión masiva de tejidos blandos o de síndrome de lisis tumoral.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas en la hiperfosfatemia grave son limitadas. La expansión de volumen

puede favorecer la eliminación renal de fosfato. Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio o sevalámero son útiles como quelantes y para limitar la absorción de las sales de fosfato responsables en el intestino. La hemodiálisis es la estrategia terapéutica más eficaz y deberá considerarse en una etapa temprana de la evolución de la hiperfosfatemia grave, ante todo en caso de insuficiencia renal e hipocalcemia sintomática.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Metabolismo del magnesio

El magnesio es el principal catión divalente intracelular. Sus concentraciones extracelulares normales, al igual que las de calcio, son decisivas para la actividad neuromuscular normal. El magnesio intracelular forma un complejo crucial con el ATP y es un cofactor importante para una amplia gama de enzimas, transportadores y ácidos nucleicos necesarios para el funcionamiento, la replicación y el metabolismo energético normales de las células. La concentración sérica de magnesio está regulada estrechamente dentro de un intervalo de 0.7 a 1.0 mmol/L (1.5 a 2.0 meq/L; 1.7 a 2.4 mg/100 ml), estando 30% unido a proteínas y otro 15% formando complejos débiles con fosfato y otros aniones. El 50% de los 25 g (1 000 mmol) de magnesio corporal total está situada en el tejido óseo, y sólo 50% de éste es insoluble en la fase mineral. La mayor parte del magnesio extraesquelético se encuentra dentro de las células, donde la concentración total es de 5 mM, y 95% está unido a proteínas y otras macromoléculas. Como únicamente 1% del magnesio corporal reside en el líquido extracelular, las determinaciones de los niveles de magnesio en suero pueden no reflejar con exactitud el nivel de las reservas de magnesio de todo el organismo.

El contenido de magnesio de los alimentos normalmente fluctúa entre 6 y 15 mmol/día (140 a 360 mg/día), de los que se absorben 30 a 40% principalmente en el yeyuno e íleon. La eficiencia del intestino para absorber magnesio es estimulada por la $1,25(OH)_2D$ y puede llegar a 70% durante la privación de este elemento. La excreción urinaria de magnesio normalmente es igual a la absorción intestinal neta y es cercana a 4 mmol/día (100 mg/día). La regulación de las concentraciones séricas de magnesio se logran principalmente mediante el control de su resorción renal. Sólo 20% del magnesio filtrado se resorbe en el túbulo proximal, en tanto que 60% se recupera en la cTAL y otro 5 a 10% en el túbulo contorneado distal. La resorción de magnesio en la cTAL ocurre a través de una vía paracelular que requiere un potencial negativo en la luz, creado por la resorción de cloruro de sodio, y la proteína paracelina-1. La resorción de magnesio en la cTAL aumenta con la hormona paratiroidea, pero es inhibida por la hipercalcemia o la hipermagnesemia, que activan al CaSR en este segmento de la nefrona.

Hipomagnesemia

Causas

La hipomagnesemia por lo general representa una depleción sustancial de las reservas corporales de magnesio (0.5 a 1 mmol/kg). Puede deberse a una absorción intestinal deficiente, a vómitos

prolongados, diarrea o drenaje intestinal, a un defecto en la resorción de magnesio por los túbulos renales, o a desplazamientos rápidos del magnesio desde el líquido extracelular hacia las células, el hueso o el tercer espacio (cuadro 331-4). Es poco probable que exista déficit de magnesio en los alimentos, excepto posiblemente en caso de alcoholismo. Se ha descrito un trastorno genético raro que produce absorción deficiente selectiva de magnesio intestinal (hipomagnesemia infantil primaria). Los estados de absorción deficiente, a menudo complicados con déficit de vitamina D, pueden limitar de manera crítica la absorción de magnesio y producir hipomagnesemia, pese a los efectos compensadores del hiperparatiroidismo secundario, de la hipocalcemia y de la hipomagnesemia para aumentar la resorción de magnesio en la cTAL. El líquido proveniente de la diarrea o del drenaje quirúrgico puede contener ≥5 mmol/L de magnesio.

Cuadro 331-4. Causas de hipomagnesemia

I. Alteraciones en la absorción intestinal
A. Hipomagnesemia infantil primaria
B. Síndromes de absorción deficiente
C. Déficit de vitamina D
II. Aumento de pérdidas intestinales
A. Vómito y diarrea prolongados
B. Drenaje intestinal, fístulas
III. Alteraciones en la resorción tubular renal
A. Síndromes genéticos de pérdida de magnesio
1. Síndrome de Gitelman
2. Síndrome de Bartter
3. Mutaciones de paracelina-1
4. Mutaciones de la subunidad g de la Na-K-ATPasa (FXYD2)
5. Autosómica dominante, con masa ósea baja
B. Nefropatía adquirida
1. Enfermedad tubulointersticial
2. Posobstrucción, ATN (fase diurética)
3. Trasplante renal
C. Fármacos y toxinas
1. Etanol
2. Diuréticos (de asa, tiazídicos, osmóticos)
3. Cisplatino
4. Pentamidina, foscarnet
5. Ciclosporina

6. Aminoglucósidos, anfotericina B
D. Otros
IV. Expansión del volumen del líquido extracelular
A. Hiperaldosteronismo
B. SIADH
C. Diabetes mellitus
D. Hipercalcemia
E. Depleción de fosfato
F. Acidosis metabólica
G. Hipertiroidismo
V. Desplazamientos rápidos desde el líquido extracelular
A. Redistribución intracelular
1. Recuperación de cetoacidosis diabética
2. Síndrome de realimentación
3. Corrección de acidosis respiratoria
4. Catecolaminas
B. Formación acelerada de hueso
1. Posparatiroidectomía
2. Tratamiento del déficit de vitamina D
3. Metástasis osteoblásticas
C. Otros
1. Pancreatitis, quemaduras, sudación excesiva
2. Embarazo (tercer trimestre) y lactancia

Nota: ATN, necrosis tubular aguda (*acute tubular necrosis*); SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*).

Se han descrito varios síndromes genéticos que conllevan pérdida de magnesio, entre los que se incluyen las mutaciones inactivadoras de los genes que codifican la síntesis del cotransportador DCT NaCl (síndrome de Gitelman), de las proteínas necesarias para el transporte de Na-K-Cl_2 por la cTAL (síndrome de Bartter), de la paracelina-1 (hipomagnesemia renal autosómica recesiva con hipercalciuria) y de la subunidad gamma de la ATPasa de DCT y Na-K (hipomagnesemia renal autosómica dominante con hipocalciuria). La expansión del líquido extracelular, la hipercalcemia y la depleción grave de fosfato alteran la resorción de magnesio, lo mismo que diversas formas de lesión renal, entre las que se incluyen las producidas por medicamentos como cisplatino, ciclosporina, aminoglucósidos y pentamidina (cuadro 331-4). Una concentración sanguínea creciente de etanol altera directamente la resorción tubular de magnesio, y la glucosuria persistente con diuresis osmótica lleva a una pérdida de magnesio y posiblemente contribuya a la alta

frecuencia de hipomagnesemias en los diabéticos no bien controlados. La depleción de magnesio se agrava con la acidosis metabólica, que produce también pérdidas intracelulares.

La hipomagnesemia debida a cambios rápidos del magnesio desde el líquido extracelular hacia el compartimiento intracelular puede presentarse durante la recuperación de la cetoacidosis diabética, por inanición o por acidosis respiratoria. Se observan desplazamientos menos agudos durante la formación rápida de hueso tras la paratiroidectomía, con los tratamientos del déficit de vitamina D y en los pacientes con metástasis osteoblásticas. Se pueden perder grandes cantidades de magnesio en las pancreatitis agudas, las quemaduras extensas, la sudación prolongada e intensa, y durante el embarazo y la lactancia.

Datos clínicos y de laboratorio

La hipomagnesemia puede causar alteraciones generalizadas en el funcionamiento neuromuscular, con tetania, temblor, convulsiones, debilidad muscular, ataxia, nistagmo, vértigo, apatía, depresión, irritabilidad, delirio y psicosis. Los pacientes suelen estar asintomáticos cuando las concentraciones séricas de magnesio son mayores de 0.5 mmol/L (1 meq/L; 1.2 mg/100 ml), aunque la gravedad de los síntomas puede no correlacionarse con los niveles séricos de magnesio. Pueden presentarse arritmias cardíacas, como taquicardia sinusal, otras taquicardias supraventriculares y arritmias ventriculares. Las anormalidades electrocardiográficas incluyen intervalos PR o QT prolongados, aplanamiento o inversión de la onda T y enderezamiento del segmento ST. Puede verse intensificada la sensibilidad a la toxicidad de la digital.

A menudo se observan otras anormalidades electrolíticas junto con la hipomagnesemia, como hipocalcemia (con hipocalciuria) e hipocaliemia, y no siempre son fáciles de corregir, a menos que también se administre magnesio. La hipocalcemia puede deberse a un déficit de vitamina D concomitante, si bien la hipomagnesemia causa alteraciones en la síntesis de $1,25(OH)_2D$, resistencia celular a la hormona paratiroidea y, a niveles de magnesio sérico muy bajos (<0.4 mmol/L [<0.8 meq/L; <1 mg/100 ml]), un defecto en la secreción de hormona paratiroidea; estas anormalidades son reversibles con el tratamiento.

Tratamiento

La hipomagnesemia asintomática leve puede tratarse mediante sales de magnesio por vía oral ($MgCl_2$, MgO, $Mg[OH]_2$) en dosis divididas que asciendan a un total de 20 a 30 mmol/día (40 a 60 meq/día). Puede aparecer diarrea con dosis más altas. La hipomagnesemia más grave se tratará por vía parenteral, de preferencia con $MgCl_2$ por vía intravenosa, que se puede administrar con seguridad en infusión continua de 50 mmol/día (100 meq de Mg^{2+}/día) si la función renal se encuentra normal. Si está reducida la tasa de filtración glomerular, se reducirá la velocidad de infusión en 50 a 75%. No es conveniente el empleo de $MgSO_4$ por vía intramuscular; las inyecciones son dolorosas y proporcionan una cantidad relativamente pequeña de magnesio (2 ml de $MgSO_4$ a 50% aportan únicamente 4 mmol). Puede administrarse sulfato de magnesio por vía

intravenosa en vez del $MgCl_2$, aunque los aniones de sulfato pueden fijar calcio en el suero y la orina y agravar la hipocalcemia. Se vigilará el magnesio sérico a intervalos de 12 a 24 h durante el tratamiento, que se continuará durante varios días debido a las alteraciones de la conservación renal de magnesio (sólo se retiene 50 a 70% de la dosis diaria de magnesio intravenoso) y al retraso en la restitución de los déficit intracelulares, que pueden ser de hasta 1 a 1.5 mmol/kg (2 a 3 meq/kg).

Es importante considerar la necesidad de dar suplementos de calcio, potasio y fosfato a los pacientes con hipomagnesemia. Suele presentarse al mismo tiempo un déficit de vitamina D que deberá tratarse con vitamina D oral o parenteral o 25(OH)D (pero no $1,25[OH]_2D$, que puede alterar la resorción tubular de magnesio, posiblemente a través de una supresión de la hormona paratiroidea). En los pacientes con hipomagnesemia grave y con hipocalcemia e hipofosfatemia concomitante, la administración de magnesio intravenoso únicamente agravará la hipofosfatemia desencadenando síntomas neuromusculares o rabdomiólisis, a consecuencia de la rápida estimulación de la secreción de hormona paratiroidea. Esto se evita si se administra tanto calcio como magnesio.

Hipermagnesemia

Causas

La hipermagnesemia rara vez se presenta en los pacientes sin insuficiencia renal, ya que los riñones normales pueden excretar grandes cantidades de magnesio (250 mmol/día). La hipermagnesemia leve por resorción excesiva en la cTAL ocurre en las mutaciones de los receptores sensores de calcio en los pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar y se ha descrito en algunos casos de insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo o hipotermia. Las exposiciones masivas a magnesio exógeno, por lo general a través del tubo digestivo, pueden afectar la capacidad excretoria renal y ocasionar una hipermagnesemia fatal (cuadro 331-5). Un notable ejemplo de esto es la retención prolongada de incluso cantidades normales de catárticos que contienen magnesio en los pacientes con íleo intestinal, obstrucción o perforación. Las lesiones extensas de los tejidos blandos o la necrosis también pueden descargar grandes cantidades de magnesio hacia el líquido extracelular en los pacientes que han sufrido traumatismos, choque, sepsis, paro cardíaco o quemaduras graves.

Cuadro 331-5. Causas de hipermagnesemia

Alteraciones de la excreción de magnesio
Insuficiencia renal
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
Aporte excesivo de magnesio
Catárticos
Obstrucción/perforación intestinal consecutiva a ingestión de magnesio
Administración parenteral de magnesio
Irrigantes urológicos ricos en magnesio
Movilización rápida de magnesio de los tejidos blandos
Traumatismo
Quemaduras extensas
Choque, sepsis
Después de paro cardíaco
Otros trastornos
Insuficiencia suprarrenal
Hipotiroidismo
Hipotermia

Datos clínicos y de laboratorio

Las manifestaciones clínicas más notorias de la hipermagnesemia son la vasodilatación y el bloqueo neuromuscular, que pueden aparecer en concentraciones séricas de magnesio >2 mmol/L (>4 meq/L; >4.8 mg/100 ml). Un signo precoz puede ser la hipotensión, que es resistente a los vasopresores y a la expansión de volumen. La náusea, el letargo y la debilidad avanzan hacia la insuficiencia respiratoria, la parálisis y el estado de coma, con reflejos tendinosos hipoactivos, cuando los niveles séricos de magnesio son >4 mmol/L. Otros datos son: hipomotilidad gastrointestinal o íleo, sofocos, dilatación pupilar, bradicardia paroxística, prolongación de los intervalos PR, QRS y QT, bloqueo cardíaco y, con niveles séricos de magnesio próximos a 10 mmol/L, asistolia.

La hipermagnesemia, al actuar a través del CaSR, produce hipocalcemia e hipercalciuria a consecuencia de la supresión de la paratiroides y alteraciones en la resorción de calcio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle a nivel cortical.

Tratamiento

El tratamiento satisfactorio de la hipermagnesemia por lo general implica la identificación y la interrupción de la fuente de magnesio y la aplicación de medidas para aumentar su eliminación del líquido extracelular. El empleo de catárticos o enemas que no contengan magnesio es de utilidad para despejar del tubo digestivo el magnesio ingerido. Se intentará una hidratación intravenosa enérgica, si procede. La hemodiálisis resulta eficaz y puede requerirse en todos los pacientes con

insuficiencia renal importante. Se ha comunicado que el calcio, administrado por vía intravenosa en dosis de 100 a 200 mg en el transcurso de 1 a 2 h, logra mejorar temporalmente los signos y síntomas de la hipermagnesemia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

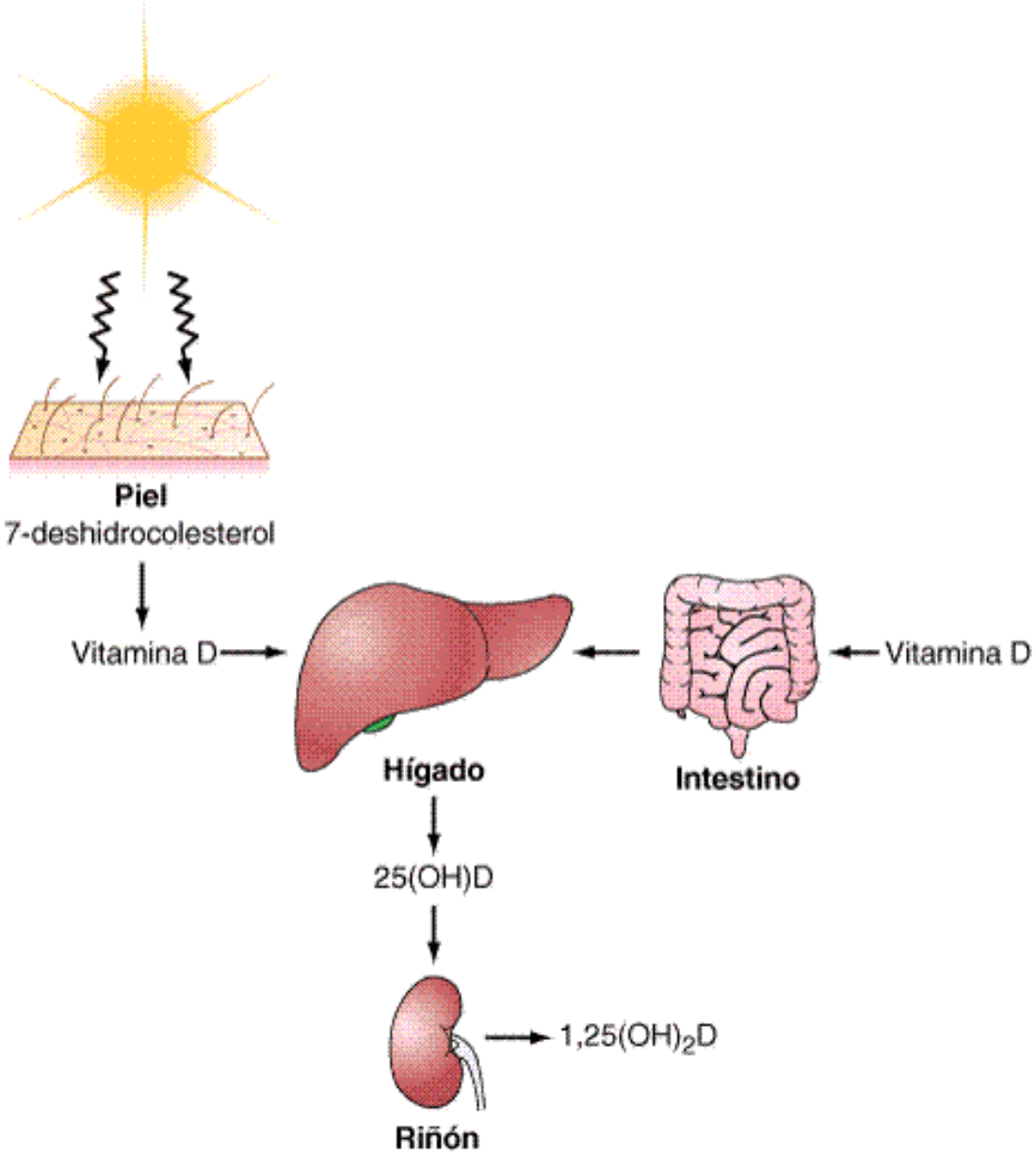
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Vitamina D

Síntesis y metabolismo

La 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]$_2$D) es la principal hormona esteroidea que interviene en la regulación de la homeostasia del ion mineral. La vitamina D y sus metabolitos son hormonas y precursores hormonales más que vitaminas, ya que en las condiciones biológicas apropiadas pueden sintetizarse de manera endógena (fig. 331-4). Por reacción a la radiación ultravioleta de la piel, un desdoblamiento fotoquímico produce la formación de vitamina D a partir de 7-deshidrocolesterol. La producción cutánea de vitamina D disminuye con la melanina y con los protectores solares que contienen factor de protección solar en gran concentración, que eficazmente alteran la penetración de la luz ultravioleta en la piel. El mayor uso de protectores solares en Norteamérica y Europa occidental y la menor exposición de la población general en los últimos decenios han llevado a que cada vez se confíe más en las fuentes alimentarias de vitamina D. En Estados Unidos y en Canadá, estas fuentes son en gran medida los cereales fortificados y los productos lácteos, además de los aceites de pescado y las yemas de huevo. La vitamina D de origen vegetal se encuentra en forma de vitamina D$_2$, mientras que la procedente de animales está en forma de vitamina D$_3$. Estas dos formas tienen una actividad biológica equivalente y se activan con la misma eficacia por medio de las hidroxilasas de vitamina D en el ser humano. Desde su lugar de absorción en el intestino o de síntesis en la piel, la vitamina D entra en la circulación unida a la proteína transportadora de vitamina D, una globulina alfa que se sintetiza en el hígado. La vitamina D sufre después una 25-hidroxilación en el hígado por enzimas semejantes a las del citocromo P450 que se encuentran en la mitocondria y los microsomas. La actividad de esta hidroxilasa no está muy bien regulada y el metabolito resultante, la 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), es la principal forma circulante y de depósito de la vitamina D. Alrededor de 88% de la 25(OH)D circula unida a la proteína transportadora de vitamina D, 0.03% se encuentra en estado libre y el resto circula unido a la albúmina. La vida media de la 25(OH)D es de casi dos a tres semanas; sin embargo, se acorta espectacularmente cuando se reducen los niveles de proteína transportadora de vitamina D, como puede ocurrir cuando aumentan las pérdidas urinarias en el síndrome nefrótico.

FIGURA 331-4.

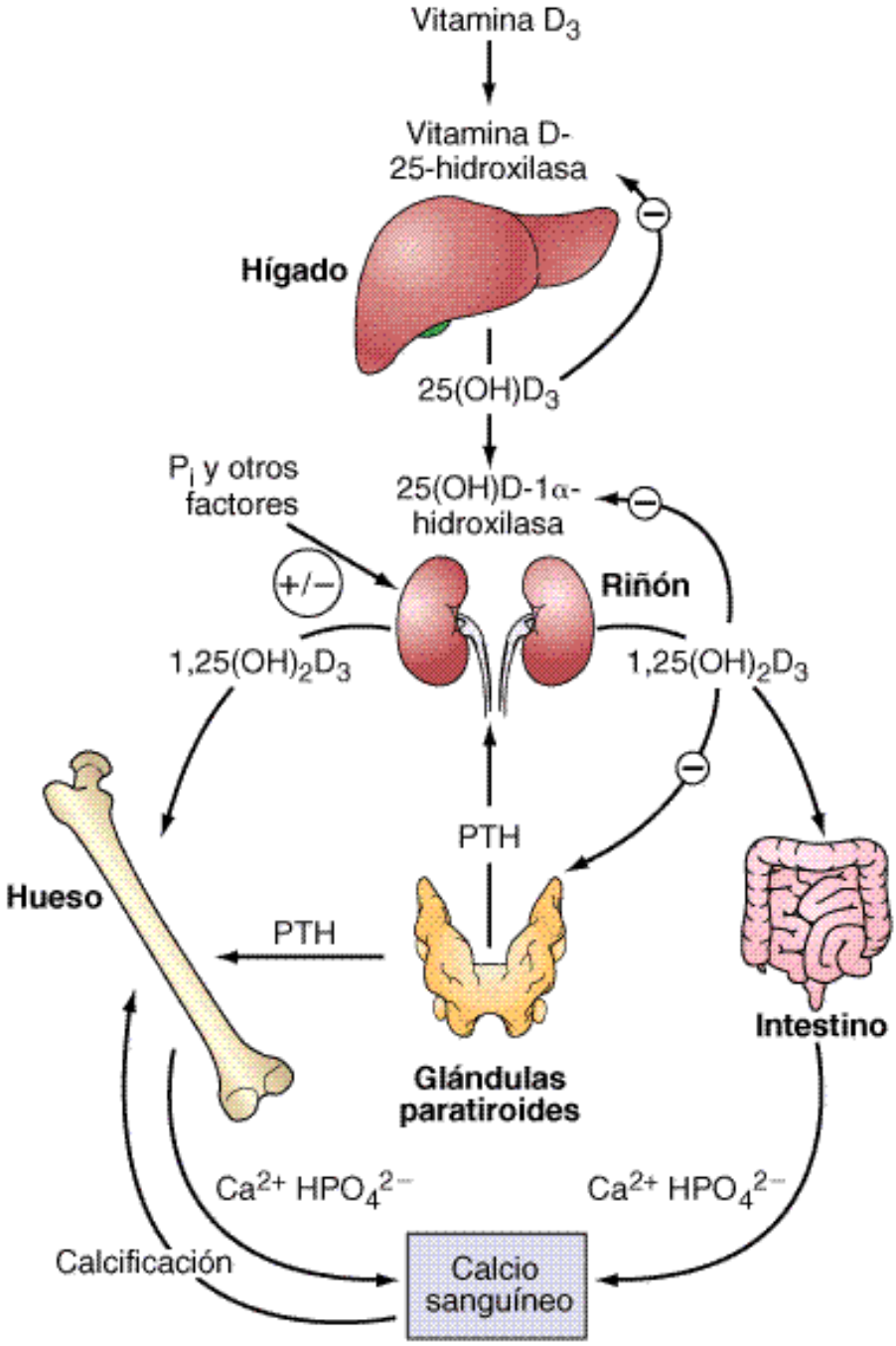


Síntesis y activación de la vitamina D. La vitamina D se sintetiza en la piel por reacción a la radiación ultravioleta y también se absorbe de los alimentos. Después es transportada al hígado, donde experimenta una 25-hidroxilación. Este metabolito es la principal forma de vitamina D que se encuentra en la circulación sanguínea. El paso final de la activación hormonal, 1¤-hidroxilación, ocurre en el riñón.

La hidroxilación final necesaria para la formación de hormona madura ocurre en el riñón (fig. 331-5). La 25(OH)D-1¤-hidroxilasa es una oxidasa de función mixta semejante a la del citocromo P450 que está estrechamente regulada en las células del túbulo contorneado proximal. La hormona paratiroidea estimula esta enzima microsómica, en tanto que el calcio y el producto de la acción de la enzima, la $1,25(OH)_2D$, la reprimen. La 25(OH)D-1¤-hidroxilasa también se encuentra en los queratinocitos epidérmicos, pero la producción de $1,25(OH)_2D$ por el queratinocito no se considera que contribuya a los niveles de esta hormona en la circulación sanguínea. La 1¤-hidroxilasa se encuentra en la capa trofoblástica de la placenta y se produce en los granulomas de la sarcoidosis, la tuberculosis y la beriliosis, así como en los linfomas. En estos últimos estados patológicos, la actividad de la enzima es inducida por el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral, pero no está regulada por el calcio ni la $1,25(OH)_2D$; por tanto, puede surgir hipercalcemia por niveles altos

de 1,25(OH)$_2$D. Se ha demostrado que el tratamiento de la hipercalcemia relacionada con la sarcoidosis mediante glucocorticoides, ketoconazol o cloroquina disminuye los niveles de 1,25(OH)$_2$D en suero.

FIGURA 331-5.



Representación esquemática del circuito de control hormonal para el metabolismo y el funcionamiento de la vitamina D. Una reducción del calcio sérico por debajo de 2.2 mmol/L (8.8 mg/100 ml) origina un aumento proporcional en la secreción de hormona paratiroidea (PTH) y, de esta manera, moviliza el calcio adicional del hueso. La PTH favorece la síntesis de 1,25(OH)$_2$D en el riñón, el cual, a su vez, estimula la movilización de calcio del hueso y el intestino, y regula la síntesis de hormona paratiroidea mediante una retroalimentación negativa.

La principal vía de inactivación de los metabolitos de la vitamina D es un paso de hidroxilación adicional que realiza la vitamina D-24-hidroxilasa, una enzima que se expresa en casi todos los

tejidos. La 1,25$(OH)_2$D, el principal inductor de la vitamina D-24-hidroxilasa, promueve así su propia inactivación, limitando con ello sus efectos biológicos. Los metabolitos polares de la 1,25$(OH)_2$D se secretan hacia la bilis y se resorben a través de la circulación enterohepática. Las alteraciones de esta circulación, observadas en pacientes con enfermedades del íleon terminal, llevan a una pérdida acelerada de metabolitos de la vitamina D.

Acciones de la 1,25$(OH)_2$D

La 1,25$(OH)_2$D ejerce sus efectos biológicos mediante su unión a un miembro de la superfamilia de los receptores nucleares, el receptor de vitamina D (*vitamin D receptor*, VDR). Este receptor pertenece a la subfamilia que incluye los receptores de hormona tiroidea, los receptores retinoides y los receptores activados del proliferador de peroxisomas (cap. 317). No obstante, a diferencia de otros miembros de esta subfamilia, únicamente se ha aislado un receptor de vitamina D. Éste se une a las secuencias de DNA diana en forma de heterodímero con el receptor de retinoide X, reclutando un conjunto de coactivadores que dan por resultado la inducción de la excreción del gen diana. Cuando el receptor de vitamina D reprime la expresión del gen diana, interfiere en la acción de los factores activadores de la transcripción o recluta proteínas nuevas hacia el complejo del VDR, que producen una represión transcripcional.

La afinidad del receptor de vitamina D por la 1,25$(OH)_2$D es alrededor de tres veces mayor que la que tiene por los demás metabolitos de la vitamina D. En circunstancias fisiológicas normales, estos otros metabolitos no estimulan las acciones dependientes del receptor. Sin embargo, en los estados de toxicidad por vitamina D, los niveles tan altos de 25(OH)D originan hipercalcemia al interactuar directamente con el receptor de vitamina D y desplazar a la 1,25$(OH)_2$D de la proteína transportadora de vitamina D en el suero, lo que trae consigo una mayor biodisponibilidad de la hormona activa.

El receptor de vitamina D se expresa en una amplia gama de células y tejidos. Se han estudiado más ampliamente las acciones moleculares de la 1,25$(OH)_2$D en los tejidos que intervienen en la regulación de la homeostasia del ion mineral. Esta hormona es un inductor importante de la calbindina 9K, una proteína fijadora de calcio que se expresa en el intestino y que, al parecer, desempeña un papel importante en el transporte activo de calcio a través del enterocito. Los dos principales transportadores de calcio expresados en los epitelios intestinales, ECaC e ICaC, también responden a la vitamina D. Al inducir a la expresión de estos y otros genes en el intestino delgado, la 1,25$(OH)_2$D aumenta la eficiencia de la absorción intestinal de calcio.

El receptor de vitamina D regula la expresión de varios genes en los osteoblastos. Los genes diana incluyen las proteínas de la matriz ósea, la osteocalcina y la osteopontina, que son regulados al alza por la 1,25 $(OH)_2$D, además de la colágena de tipo I, que está sujeta a represión transcripcional por la 1,25$(OH)_2$D. La 1,25$(OH)_2$D, al igual que la hormona paratiroidea, induce la expresión del ligando de RANK, lo que favorece la diferenciación del osteoclasto y aumenta la actividad

osteoclástica.

En la glándula paratiroides, el receptor de vitamina D ejerce efectos antiproliferativos sobre las células paratiroideas y suprime la transcripción del gen de la PTH. Estos efectos de la $1,25(OH)_2D$ sobre la glándula paratiroides justifican en parte los tratamientos actuales orientados a prevenir y tratar el hiperparatiroidismo relacionado con la insuficiencia renal.

El receptor de vitamina D también se expresa en tejidos y órganos que no intervienen en la homeostasia de iones minerales. En este sentido, es notable la observación de que la $1,25(OH)_2D$ ejerce un efecto antiproliferativo sobre varios tipos de células, entre los que se incluyen los queratinocitos, las células del cáncer mamario y las células del cáncer prostático. Se observa alopecia en los seres humanos y los ratones con receptores de vitamina D mutantes; sin embargo, esta manifestación no es una característica de los pacientes con déficit de vitamina D, lo que sugiere que el receptor tiene efectos independientes de las hormonas.

Déficit de vitamina D

La preocupación creciente sobre la relación que existe entre la exposición a la luz solar y el desarrollo del cáncer cutáneo ha llevado a que se confíe cada vez más en las fuentes alimentarias de vitamina D. Aunque la prevalencia del déficit de vitamina D es variable, la tercera *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) reveló que el déficit de vitamina D es común en todo Estados Unidos. El síndrome clínico del déficit de vitamina D puede deberse a producción deficiente de esta vitamina en la piel, falta de aporte en los alimentos, pérdidas aceleradas de esta vitamina, alteraciones en su activación o resistencia a los efectos biológicos de la $1,25(OH)_2D$ (cuadro 331-6). Los ancianos y los residentes en hospicios corren particular riesgo de sufrir déficit de vitamina D, ya que tanto la eficiencia de su síntesis en la piel como su absorción en el intestino declinan con el envejecimiento.

Cuadro 331-6. Causas de alteraciones en la acción de la vitamina D

Déficit de vitamina D
Alteraciones en la producción cutánea
Ausencia de la vitamina en los alimentos
Absorción deficiente
Pérdida acelerada de vitamina D
Aumento del metabolismo (barbitúricos, difenilhidantoína, rifampicina)
Alteraciones de la circulación enterohepática
Alteraciones de la 25-hidroxilación
Enfermedad hepática
Isoniazida
Alteraciones de la 1□-hidroxilación

Hipoparatiroidismo
Insuficiencia renal
Ketoconazol
Mutación de 1α-hidroxilasa
Osteomalacia oncógena
Raquitismo hipofosfatémico ligado a X
Resistencia de órganos diana
Mutación del receptor de vitamina D
Difenilhidantoína

La absorción intestinal deficiente de grasas alimentarias también puede llevar a un déficit de vitamina D. Esto se exacerba más con la presencia de una enfermedad ileal terminal, que produce alteraciones en la circulación enterohepática de los metabolitos de la vitamina D. Además de las enfermedades intestinales, la inactivación acelerada de los metabolitos de la vitamina D se presenta con el uso de medicamentos como barbitúricos, difenilhidantoína y rifampicina, que inducen la formación de oxidasas de función mixta del citocromo P450 en el hígado. Las alteraciones de la 25-hidroxilación que acompañan a las enfermedades hepáticas graves o al empleo de isoniazida representan una causa rara de déficit de vitamina D. La alteración de la 1α-hidroxilación prevalece en la población con disfunción renal intensa, y habrá que pensar en realizar intervenciones terapéuticas en los pacientes cuya depuración de creatinina sea <0.5 ml/s (30 ml/min).

Las mutaciones de la 1α-hidroxilasa renal constituyen la base del trastorno genético llamado seudorraquitismo por déficit de vitamina D. Este trastorno autosómico recesivo se manifiesta por un síndrome de déficit de vitamina D durante el primer año de vida. Los niños afectados manifiestan retraso del crecimiento, raquitismo y convulsiones por hipocalcemia. Los niveles séricos de 1,25$(OH)_2$D se encuentran bajos, pese a que los niveles de 25(OH)D son normales y están elevados los de hormona paratiroidea. El tratamiento con metabolitos de la vitamina D que no requieran 1α-hidroxilación corrige este trastorno y deberá administrarse de por vida. Otro trastorno autosómico recesivo, el raquitismo hereditario resistente a vitamina D, es causado por mutaciones del receptor de vitamina D. Los niños afectados aparecen de manera similar durante el primer año de vida, pero el trastorno suele acompañarse de alopecia, lo que demuestra que el receptor de vitamina D interviene funcionalmente en la regeneración del pelo durante la etapa posnatal. Los niveles séricos de 1,25$(OH)_2$D están muy altos en estos individuos, a causa de una mayor producción debida a la estimulación de la actividad de la 1α-hidroxilasa a causa del hiperparatiroidismo secundario y también a alteraciones de la inactivación, ya que para la inducción de la 24-hidroxilasa por la 1,25$(OH)_2$D se requiere que esté intacto el receptor de vitamina D. Puesto que la mutación del receptor produce resistencia a la hormona, en ocasiones se requieren infusiones diarias de calcio y fósforo para evitar el defecto en la absorción intestinal del mineral.

Sea cual sea la causa, las manifestaciones clínicas del déficit de vitamina D son en gran parte

consecuencia de alteraciones en la absorción intestinal de calcio. El déficit leve a moderado de vitamina D es asintomático, en tanto que el déficit crónico de esta vitamina produce hipocalcemia acompañada de hiperparatiroidismo secundario, alteraciones en la mineralización del esqueleto (osteopenia en las radiografías o disminución en la densidad mineral ósea) y miopatía proximal. En ausencia de alguna enfermedad intercurrente, la hipocalcemia que acompaña al déficit crónico de vitamina D rara vez se manifiesta por síntomas agudos de hipocalcemia, como entumecimiento, sensación de hormigueo o convulsiones. Sin embargo, el desarrollo concomitante de una hipomagnesemia, que altera el funcionamiento de la glándula paratiroides, o la administración de bisfosfonatos potentes, que alteran la resorción ósea, puede llevar a una hipocalcemia sintomática aguda en los individuos con déficit de vitamina D.

Raquitismo y osteomalacia

En los niños, antes de la fusión de las epífisis, el déficit de vitamina D produce un retraso del crecimiento en relación con la expansión de la placa de crecimiento que se denomina *raquitismo.* En la placa de crecimiento normal hay tres capas de condrocitos: la zona de reserva, la zona de proliferación y la zona hipertrófica. El raquitismo, que se vincula con un deterioro de la acción de la vitamina D, se caracteriza por una expansión de la capa condrocítica hipertrófica. La expansión de la lámina de crecimiento se considera que se debe a alteraciones de la apoptosis de los condrocitos hipertróficos tardíos, acontecimiento que antecede a la sustitución de estas células por osteoblastos durante la formación de hueso endocondral. Las investigaciones realizadas en ratones sin receptor de vitamina D han demostrado que la conservación de la homeostasia normal de los iones minerales evita el desarrollo de raquitismo. La observación de que el fosfato favorece la apoptosis del condrocito, en combinación con la presencia de raquitismo en los síndromes relacionados con la pérdida renal de fosfato, sugiere que la hipofosfatemia, que en el déficit de vitamina D es consecuencia del hiperparatiroidismo secundario, es un factor causal decisivo en el desarrollo de la placa de crecimiento raquítica.

La hipocalcemia y la hipofosfatemia que acompañan al déficit de vitamina D producen alteraciones en la mineralización de la matriz ósea, trastorno que se denomina *osteomalacia.* Esta última también es una manifestación de la hipofosfatemia crónica, que puede ser consecuencia de la pérdida renal de fosfato o del uso crónico de etidronato o de antiácidos que fijan fosfato. Esta matriz hipomineralizada es inferior desde el punto de vista biomecánico al hueso normal y, en consecuencia, los pacientes con déficit de vitamina D son propensos al combamiento de las extremidades que soportan peso por un remodelamiento anormal, así como a fracturas esqueléticas. Se ha demostrado que la suplementación de vitamina D y calcio disminuye la frecuencia de fracturas de cadera en residentes de hospicios ambulatorios de Francia, lo que sugiere que la submineralización del hueso contribuye en gran medida a la morbilidad en los ancianos. La miopatía proximal es una característica notable del déficit grave de vitamina D, tanto en niños como en adultos. La resolución rápida de la miopatía se observa después de la restitución de vitamina D.

Aunque el déficit de vitamina D es la causa más común de raquitismo y osteomalacia, muchos trastornos producen una mineralización deficiente de la placa de crecimiento y el hueso. El déficit de calcio sin déficit de vitamina D, los trastornos del metabolismo de la vitamina D antes descritos y la hipofosfatemia son todos factores que pueden originar una mineralización ineficiente. Aun en caso de niveles normales de calcio y fosfato, la acidosis crónica y los medicamentos, como los bisfosfonatos, pueden desencadenar osteomalacia. No es posible formar la fase inorgánica de mineral calcio/fosfato del hueso a un pH bajo, y los bisfosfonatos se fijan e impiden el crecimiento de cristales minerales. Puesto que se requiere fosfatasa alcalina para el depósito normal de mineral, probablemente debido a que la enzima puede hidrolizar inhibidores de la mineralización como el pirofosfato inorgánico, la inactivación genética del gen de la fosfatasa alcalina (hipofosfatasia hereditaria) también origina raquitismo y osteomalacia cuando los niveles de calcio y de fosfato son normales.

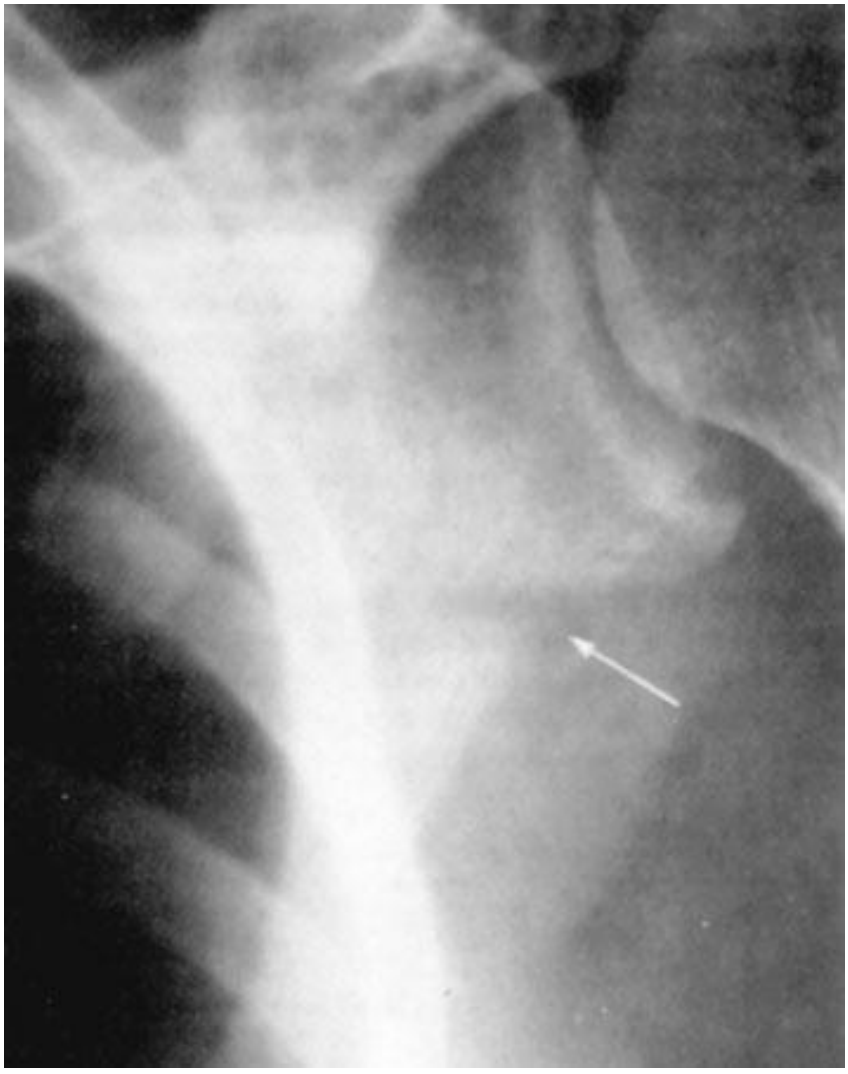
Diagnóstico del déficit de vitamina D, el raquitismo y la osteomalacia

La prueba de detección más específica para el déficit de vitamina D en individuos por lo demás sanos es el nivel sérico de 25(OH)D. Aunque son variables los intervalos normales, los niveles de 25 (OH)D <37 nmol/L (<15 ng/ml) se vinculan con mayores niveles de hormona paratiroidea y menor densidad ósea, lo que sugiere la necesidad de revisar los valores normativos. El déficit de vitamina D trae consigo alteraciones en la absorción intestinal de calcio que producen una merma en los niveles séricos de calcio total y ionizado. La hipocalcemia origina hiperparatiroidismo secundario, una respuesta homeostática que al principio mantiene los niveles de calcio en suero a expensas de los del esqueleto. Los niveles de fosfatasa alcalina a menudo aumentan debido al incremento del recambio óseo que induce la hormona paratiroidea. Además de incrementar la resorción ósea, esta hormona disminuye la expresión urinaria de calcio y a la vez favorece la fosfaturia. Esto da por resultado una hipofosfatemia, que exacerba el defecto de mineralización del esqueleto. Con el déficit prolongado de vitamina D que produce osteomalacia, las reservas de calcio del esqueleto se vuelven relativamente inaccesibles, ya que los osteoclastos no pueden resorber osteoide no mineralizado, y sobreviene una hipocalcemia franca. Puesto que la hormona paratiroidea representa un estímulo importante para la 1□-hidroxilasa renal, hay una mayor síntesis de hormona activa, la $1,25(OH)_2D$. Resulta paradójico que los niveles de esta hormona puedan resultar normales en pacientes con déficit de vitamina D. Por tanto, las determinaciones de $1,25(OH)_2D$ brindan un índice preciso de las reservas de vitamina D y no deberán utilizarse para diagnosticar los déficit de vitamina D en los pacientes con funcionamiento renal normal.

La característica radiológica del déficit de vitamina D en los niños es la placa de crecimiento ensanchada y expandida, característica del raquitismo. Estos datos se ponen de manifiesto no sólo en los huesos largos, sino también en las uniones costocondrales, donde la expansión de la placa de crecimiento produce unos ensanchamientos que se conocen con el nombre de "rosario raquítico." Las alteraciones de la mineralización del hueso intramembranoso traen consigo una fusión tardía de las suturas del cráneo y una menor radiopacidad del hueso cortical en los huesos largos. Si el déficit

de vitamina D ocurre después de la fusión epifisaria, el principal dato radiológico es un menor espesor cortical y una radiolucidez relativa del esqueleto. Las seudofracturas o zonas de Looser representan una característica radiográfica específica de la osteomalacia, ya sea por pérdida de fosfato o por déficit de vitamina D (fig. 331-6). Éstas son líneas radiolúcidas que se presentan cuando las arterias de gran tamaño entran en contacto con los elementos esqueléticos subyacentes; se considera que las pulsaciones arteriales son las que ocasionan las radiolucideces. Por consiguiente, estas seudofracturas por lo general tienen un diámetro de unos cuantos milímetros, varios centímetros de longitud y se presentan ante todo en la escápula, la pelvis y el cuello del fémur.

FIGURA 331-6.



Radiografía de la escápula de una mujer de 58 años de edad con fosfaturia como causa de osteomalacia. La flecha indica la presencia de una seudofractura o zona de Looser.

Tratamiento

La ingesta diaria de un preparado multivitamínico que contenga 400 UI de vitamina D suele ser insuficiente para prevenir el déficit de vitamina D. Basándose en la observación de que 800 UI de vitamina D, con suplementación de calcio, disminuyen el riesgo de fracturas de cadera en las mujeres de edad avanzada, se considera que estas 800 UI suponen una posología diaria más

apropiada para prevenir el déficit de vitamina D. El margen de seguridad de la vitamina D es amplio y sólo suele observarse toxicidad en los pacientes que toman dosis >40 000 UI diariamente. El tratamiento del déficit de vitamina D debe orientarse hacia el trastorno subyacente siempre que sea posible, ajustándose según la gravedad del trastorno. La vitamina D siempre se debe reponer junto con suplementos de calcio, ya que la mayor parte de las consecuencias del déficit de vitamina D, si no todas, se deben a una alteración de la homeostasia de iones minerales.

En los pacientes con alteración de la 1α-hidroxilación, son preferibles los análogos de la vitamina D que no requieren este paso de la activación. Entre éstos están el dihidrotaquisterol (DHT, 0.2 a 1.0 mg/día), la $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol [Rocaltrol], 0.25 a 0.5 μg por día), y la 1α-dihidroxivitamina D_2 (doxercalciferol [Hectorol], 2.5 a 5 μg/día). Si la vía necesaria para activar la vitamina D permanece intacta, el déficit marcado de vitamina D puede tratarse al principio con reposición farmacológica (50 000 UI a la semana durante 3 a 12 semanas), seguida de un tratamiento de mantenimiento (800 UI diariamente). El tratamiento de mantenimiento podría precisar dosis farmacológicas en los pacientes que tomen medicamentos del tipo de los barbitúricos o la difenilhidantoína, que apremian el metabolismo de la 1,25-dihidroxivitamina D o inducen resistencia a la misma. Si la malabsorción intestinal es uno de los factores que contribuyen al problema, podrían necesitarse dosis de vitamina D hasta 10 veces más altas, o la reposición podría llevarse a cabo con vitamina D intramuscular (250 000 UI cada dos años). La ingestión adicional de calcio debe consistir en 1.5 a 2.0 g de calcio elemental cada día. Normalmente se observa ya normocalcemia a la semana de instaurarse el tratamiento, aunque los niveles de hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina pueden permanecer aumentados durante tres a seis meses.

Los métodos más eficaces para vigilar el tratamiento y la resolución del déficit de vitamina D son las determinaciones de calcio en suero y en orina. En los pacientes con niveles repuestos de vitamina D y que tomen los suficientes suplementos de calcio, la excreción de calcio en orina de 24 h debe estar entre 100 y 250 mg/24 h. Si los niveles son más bajos, puede que haya problemas de incumplimiento del régimen terapéutico o con la absorción del calcio o de los suplementos de vitamina D. Pueden volverse a medir los niveles de 25(OH)D para identificar este último problema, aunque la vida media de este metabolito es prolongada (tres semanas) y los niveles pueden seguir aumentando durante muchos meses con un régimen estable. Las excreciones urinarias de calcio >250 mg/24 h predisponen a padecer nefrolitiasis y deben llevar a reducir inmediatamente la posología de la vitamina D, la de los suplementos de calcio o la de ambos a la vez.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

The ADHR Consortium: Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. Nat Genet 26:345, 2000

Avioli LV, Krane SM (eds): *Metabolic Bone Disease*, 3d ed. San Diego, Academic Press, 1998

Bilezikian JP et al: *Principles of Bone Biology*, 2d ed. San Diego, Academic Press, 2002

Boyden LM et al: High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. N Engl J Med 346:1513, 2002 [PMID: 12015390]

Bringhurst FR: Regulation of calcium and phosphate homeostasis, in *Endocrinology*, 4th ed, LJ DeGroot, JL Jameson (eds). Philadelphia, Saunders, 2000

Dresner MK: *PHEX* gene and hypophosphatemia. Kidney Int 57:9, 2000

Haussler MR et al: The nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. J Bone Miner Res 13:325, 1998 [PMID: 9525333]

Kantorovich V et al: Genetic heterogeneity in familial magnesium wasting. J Clin Endocrinol Metab 87:612, 2002 [PMID: 11836293]

Li J et al: RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 97:1566, 2000 [PMID: 10677500]

Malloy PJ et al: The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25 dihydroxyvitamin D-resistant rickets. Endocr Rev 20:156, 1999 [PMID: 10204116]

Manolagas SC: Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev 21:115, 2000 [PMID: 10782361]

Shimada T et al: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci USA 98:6500, 2001 [PMID: 11344269]

Miller WL, Portale AA: Genetic disorders of vitamin D biosynthesis. Endocrinol Metab Clin North Am 28:825, 1999 [PMID: 10609122]

Mundlos S et al: Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. Cell 89:773, 1997 [PMID: 9182765]

Quamme GA: Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. Kidney Int 52:1180, 1997 [PMID: 9350641]

Quarles LD, Drezner MK: Pathophysiology of X-linked hypophosphatemia, tumor-induced osteomalacia, and autosomal dominant hypophosphatemia: A perPHEXing problem. J Clin Endocrinol Metab 86: 494, 2001

Rachez C, Freedman LP: Mechanisms of gene regulation by vitamin D receptor: A network of coactivator interactions. Gene 246:9, 2000 [PMID: 10767523]

Rude RK: Magnesium depletion and hypermagnesemia, in *Primer on Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 4th ed, MJ Favus (ed). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999

Seufert J et al: Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. N Engl J Med 345:1883, 2001 [PMID: 11756579]

Simon DB et al: Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg^{2+} resorption. Science 285:103, 1999 [PMID: 10390358]

Suda T et al: Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. Endocr Rev 20:345, 1999 [PMID: 10368775]

Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. Science 289:1504, 2000 [PMID: 10968780]

Thomas MK, Demay MB: Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 29:611, 2000 [PMID: 11033763]

Wagner EF, Karsenty G: Genetic control of skeletal development. Curr Opin Genet Dev 11:527, 2001 [PMID: 11532394]

White KE et al: The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. J Clin Endocrinol Metab 86:497, 2001 [PMID: 11157998]

Yamaguchi T et al: G protein–coupled extracellular Ca^{2+} (Ca^{2+})-sensing receptor (CaR) in cell signaling and control of diverse cellular functions. Adv Pharmacol 47:209, 2000 [PMID: 10582088]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades de las glándulas paratiroides y otros trastornos hipercalcémicos e hipocalcémicos: introducción

Las cuatro glándulas paratiroides están localizadas por detrás de la glándula tiroides. Producen la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH), que es el principal regulador de la fisiología del calcio. La PTH actúa directamente sobre el hueso, donde induce la resorción de calcio, y sobre el riñón, donde estimula la resorción de calcio y síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$], una hormona que estimula la absorción intestinal de calcio. Las concentraciones séricas de PTH están estrechamente reguladas por un mecanismo de retroalimentación negativa. El calcio, a través del sensor de calcio, y la vitamina D, a través de su receptor nuclear, inhiben la síntesis y liberación de PTH. Es esencial el conocimiento de las vías hormonales que regulan las concentraciones de calcio para realizar un diagnóstico y tratamiento eficaces del amplio espectro de trastornos que cursan con hipocalcemia e hipercalcemia.

El hiperparatiroidismo se caracteriza por producción excesiva de PTH; es una causa frecuente de hipercalcemia, y habitualmente es la consecuencia del funcionamiento autónomo de adenomas o hiperplasia. La cirugía para este trastorno es muy eficaz, y recientemente se ha demostrado que es capaz de corregir algunos de los efectos nocivos sobre la densidad ósea del exceso de PTH durante un largo período. La hipercalcemia de los tumores malignos también es frecuente, y habitualmente se debe a la sobreproducción de un péptido relacionado con la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related peptide,* PTHrP) por parte de las células tumorales. Las similitudes de las características bioquímicas entre el hiperparatiroidismo y la hipercalcemia de los tumores malignos, señaladas por primera vez por Albright en 1941, se sabe ahora que reflejan las acciones de la PTH y el PTHrP mediadas a través del mismo receptor de PTH/PTHrP acoplado a la proteína G.

Las bases genéticas de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de los tipos 1 y 2, la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (*familial hypocalciuric hipercalcemia*, FHH), las diferentes formas de seudohipoparatiroidismo (*pseudohypoparathyroidism*, PHP), el síndrome de Jansen, los trastornos de la síntesis y la acción de la vitamina D y los sucesos moleculares que acompañan a las neoplasias de la glándula paratiroides han brindado nueva información sobre el metabolismo del calcio. La aparición de nuevos fármacos, como los bisfosfonatos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (*selective estrogen receptor modulators*, SERM), ofrece nuevas posibilidades en el tratamiento y prevención de

enfermedades metabólicas óseas. Los análogos de PTH son fármacos prometedores para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica o senil, y los calcimiméticos, que actúan a través del receptor sensor de calcio, pueden suponer otras nuevas estrategias para la supresión de la hormona paratiroidea.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hormona paratiroidea

Fisiología

La función principal de la PTH es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular (*extracellular fluid*, ECF) dentro del estrecho margen normal. La hormona actúa directamente sobre el hueso y el riñón e indirectamente sobre el intestino a través de sus efectos en la síntesis de 1,25 $(OH)_2D$ para elevar las concentraciones de calcio en el suero; a su vez, la producción de PTH está regulada estrictamente por la concentración sérica del calcio ionizado. Este sistema de retroalimentación es el mecanismo homeostático esencial que mantiene el calcio del líquido extracelular. Toda tendencia hacia la hipocalcemia, como la que podrían inducir las dietas pobres en calcio, queda contrarrestada por una mayor secreción de PTH. Ésta a su vez: 1) aumenta la disolución del mineral óseo, lo que va seguido de mayor flujo de calcio desde el hueso a la sangre; 2) disminuye la eliminación renal del calcio, con lo que vuelve al líquido extracelular mayor proporción del calcio filtrado en el glomérulo, y 3) aumenta la eficiencia de la absorción del calcio en el intestino al estimular la producción de 1,25$(OH)_2D$. La regulación inmediata de la calcemia se debe a los efectos de la hormona sobre el hueso y, en menor grado, sobre la eliminación renal. Por otro lado, probablemente el calcio mantenga un estado de equilibrio constante gracias a los efectos de 1,25$(OH)_2D$ sobre la absorción intestinal (cap. 331). Las acciones renales de la hormona se ejercen a múltiples niveles, como la inhibición del transporte de fosfato (túbulo proximal), el incremento de la reabsorción de calcio (túbulo distal) y la estimulación de la 25(OH)D-1α hidroxilasa. Cada día se intercambian hasta 12 mmol (500 mg) de calcio entre el líquido extracelular y el hueso (una gran cantidad en relación con la reserva de calcio en el líquido extracelular), y el principal efecto de la PTH incide en este intercambio. La función homeostática de la hormona permite mantener la calcemia a corto plazo a costa de la destrucción del hueso.

La PTH tiene múltiples acciones sobre el hueso, algunas directas y otras indirectas. Suelen observarse en plazo de minutos los cambios de la liberación del calcio óseo mediados por la PTH. Si la acción de la PTH se prolonga, aumenta el número de células óseas, tanto de osteoblastos como de osteoclastos, y se acelera el remodelado óseo; estos efectos son evidentes horas después de administrar la hormona y perduran horas después de suspender la PTH. Una exposición continua, durante días, a niveles elevados de PTH (como en el hiperparatiroidismo o en los goteos prolongados administrados a animales) produce incremento de la resorción ósea mediada por

osteoclastos. En cambio, la administración intermitente de PTH que eleva las concentraciones hormonales por 1 a 2 h cada día estimula la formación de hueso más que su destrucción. Se han descrito incrementos sorprendentes del hueso trabecular, especialmente de la columna y cadera, con el empleo combinado de PTH y estrógenos. La PTH en monoterapia produjo una reducción significativa de la incidencia de fracturas en un estudio controlado con placebo realizado a escala mundial.

Los osteoblastos (o precursores de células de estroma), que cuentan con receptores para la PTH, son de importancia crucial para este efecto formador de hueso de la PTH; los osteoclastos, que median la desintegración del hueso, carecen de receptores de PTH. Se cree que la estimulación de los osteoclastos mediada por la PTH es indirecta y que se produce en parte por medio de citocinas secretadas por los osteoblastos para activar a los osteoclastos; se ha visto en estudios experimentales sobre la resorción ósea *in vitro* que debe haber presentes osteoblastos a fin de que la PTH active a los osteoclastos para que resorban hueso (cap. 331).

Estructura

La PTH es un péptido de cadena sencilla de 84 amino-ácidos de longitud. La porción aminoácida, PTH(1-34), está altamente conservada y es de suma importancia para las acciones biológicas de la molécula. Bastan los fragmentos sintéticos modificados de la secuencia aminoterminal tan pequeños como PTH(1-11) para activar al receptor principal (véase más adelante en este capítulo). La región carboxiloterminal de la PTH se fija a un receptor separado (cPTH-R), pero aún no ha podido clonarse. Los fragmentos acortados sobre la terminación amino se fijan al cPTH-R e inhiben las acciones de la PTH(1-84) de longitud completa o a los fragmentos PTH(1-34) activos.

Biosíntesis, secreción y metabolismo

Síntesis

Las células paratiroideas tienen múltiples métodos para adaptarse al incremento de la demanda de PTH. El más rápido (en minutos) es la secreción de hormona preformada como respuesta a la hipocalcemia. En segundo lugar, en el lapso de horas, la hipocalcemia sostenida induce a la expresión de mRNA de PTH. Finalmente, las necesidades prolongadas producen en días replicación celular, que incrementa la masa de la glándula.

El primer precursor detectado, la hormona preproparatiroidea, consta de 115 aminoácidos; este producto se convierte en una forma intermedia de 90 aminoácidos denominada hormona proparatiroidea y luego en el producto secretado de 84 aminoácidos, la PTH. En un linaje con hipoparatiroidismo, una mutación en la región preproteínica del gen interfiere con el transporte y secreción de la hormona.

La supresión transcripcional del gen de la PTH por el calcio es casi máxima a las concentraciones fisiológicas de este ion. La hipocalcemia incrementa la actividad transcripcional en plazo de horas. La $1,25(OH)_2D_3$ es un supresor poderoso de la transcripción del gen de la PTH. En individuos que

sufren insuficiencia renal, la administración intravenosa de concentraciones suprafisiológicas de 1,25 $(OH)_2D_3$ o los análogos de su metabolito activo puede suprimir de manera impresionante la sobreproducción de PTH, lo que en ocasiones es difícil de controlar como consecuencia de hiperparatiroidismo secundario grave. La regulación de la destrucción proteolítica de la hormona preformada (regulación postraduccional de la producción de hormona) es un mecanismo de importancia para mediar los cambios rápidos (en minutos) de la disponibilidad de la hormona. A concentración elevada el calcio incrementa la destrucción proteolítica de las reservas de la hormona, y a concentración baja la inhibe.

Regulación de la secreción de PTH

La secreción de PTH aumenta bruscamente hasta cinco veces como máximo por encima de la secreción basal cuando el calcio desciende desde su concentración normal hasta valores de 1.9 a 2 mmol/L (7.5 a 8 mg/100 ml de calcio total). La fracción ionizada del calcio sanguíneo es el determinante que cuenta para la secreción hormonal. Un déficit intenso del magnesio intracelular disminuye la secreción de PTH (véase más adelante en este capítulo).

El calcio del líquido extracelular controla la secreción de PTH al entrar en interacción con un sensor de este ion, un receptor acoplado a proteína G (*G protein-coupled receptor*, GPCR) para el que los iones Ca^{2+} actúan como ligandos (véase más adelante en este capítulo). Este receptor es un miembro de una subfamilia distintiva de la superfamilia GPCR que se caracteriza por un gran dominio extracelular adecuado para "pinzar" a la pequeña molécula ligando. La estimulación del receptor por las concentraciones elevadas de calcio suprime la secreción de PTH. El receptor se encuentra en las glándulas paratiroides y las células secretoras de calcitonina (células C) de la glándula tiroides, así como en otros sitios como cerebro y riñón. En estudios genéticos se ha revelado una función biológica clave del receptor sensible al calcio en la reactividad de la glándula paratiroides a este ion y en su depuración renal. Las mutaciones puntuales acompañadas de pérdida de la función producen un síndrome de FHH que se parece al hiperparatiroidismo pero con hipocalciuria. Por otra parte, las mutaciones con ganancia de función producen una forma de hipocalcemia que se parece al hipoparatiroidismo (véase más adelante en este capítulo).

Metabolismo

La forma secretada de la PTH es indistinguible por criterios inmunitarios y por el tamaño de su molécula del péptido de 84 aminoácidos PTH 1-84 extraído de las glándulas. Sin embargo, gran parte del material inmunorreactivo detectado en la circulación es de menor tamaño que la hormona extraída o secretada. Los principales fragmentos circulantes de la hormona inmunorreactiva carecen de una parte de la secuencia del grupo aminoterminal que es esencial para su actividad biológica y, por tanto, pueden ser fragmentos biológicamente inactivos (los llamados fragmentos intermedios y de carboxiloterminal). Gran parte de esta proteólisis hormonal tiene lugar en el hígado y riñón. No parece que el metabolismo periférico de la PTH esté regulado por estímulos fisiológicos (calcio elevado o bajo, etc.); de ahí que el metabolismo periférico de la hormona, aunque ocasione rápida

eliminación de la hormona secretada, se trate al parecer de un proceso catabólico de gran capacidad y metabólicamente invariable.

La eliminación de la sangre del péptido secretado de 84 aminoácidos es más rápida que la depuración de los fragmentos correspondientes a las regiones central y carboxiloterminal de la PTH, biológicamente inactivos. En consecuencia, la interpretación de los radioinmunoanálisis está influida por la naturaleza de los fragmentos de péptidos detectados por los anticuerpos.

Aunque se han resuelto la mayor parte de los problemas inherentes a las mediciones de la PTH gracias a los estudios de doble anticuerpo que identifican sólo a la molécula intacta, comprobaciones recientes han revelado la existencia de un fragmento de PTH de mayor tamaño hasta ahora no identificado que puede afectar a la interpretación de la mayor parte de los estudios de doble anticuerpo disponibles. Se encuentra una gran forma aminoterminal truncada de PTH, posiblemente PTH(7-84), en los individuos normales y urémicos además de la PTH(1-84). La concentración del supuesto fragmento (7-84) en relación con la de la PTH(1-84) intacta es más elevada durante la hipercalcemia inducida que en condiciones eucalcémicas e hipocalcémicas, y es más elevada en quienes sufren insuficiencia renal. Va en aumento el número de pruebas sugerentes de que los fragmentos aminoterminales truncados del tipo de la PTH(7-84) pueden actuar como inhibidores de la acción de la PTH y tener importancia clínica, de manera particular en la insuficiencia renal. Los esfuerzos efectuados para prevenir el hiperparatiroidismo secundario mediante diversas medidas (análogos de la vitamina D, ingestión más elevada de calcio y estrategias para reducir el fosfato) pueden haber tenido como consecuencia supresión excesiva de la PTH intacta biológicamente activa, puesto que la molécula de PTH aminoterminal truncada reacciona, según lo observado en muchos estudios de la PTH con doble anticuerpo de primera generación. No ha podido dilucidarse la función, si es que la tiene, de la supresión excesiva de la PTH a causa de medición imprecisa de esta hormona en la enfermedad ósea adinámica de la insuficiencia renal (véase más adelante en este capítulo). Se están efectuando nuevos estudios intensivos con epítopos del extremo aminoterminal para identificar nada más a la PTH(1-84) de longitud completa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

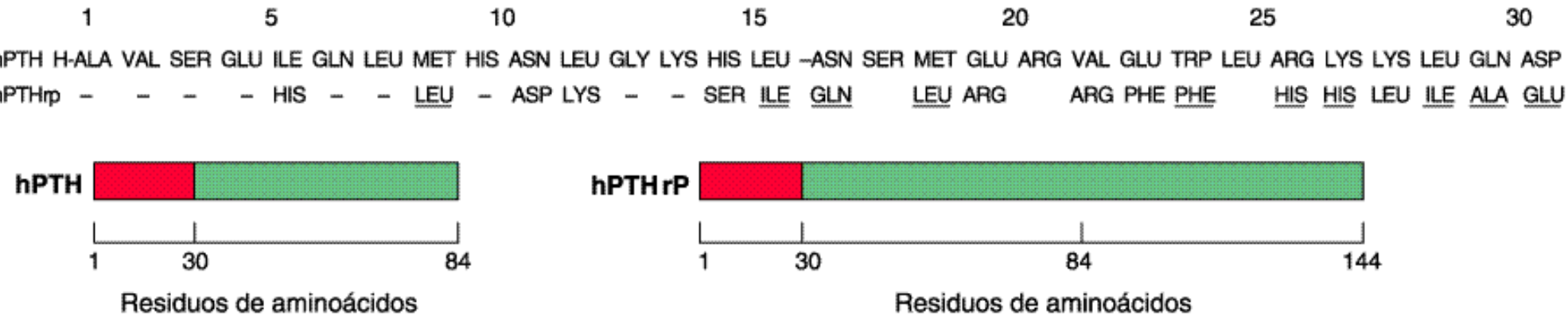
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Proteína relacionada con la hormona paratiroidea

El factor paracrino denominado *PTHrP* produce hipercalcemia en los pacientes cancerosos (cap. 86), un síndrome que se parece al hiperparatiroidismo. El PTHrP es elaborado por muchas clases de células, como las del cerebro, páncreas, corazón, pulmones, tejido mamario, placenta, células endoteliales y fibras musculares lisas. En fetos animales el PTHrP dirige la transferencia transplacentaria de calcio y se producen grandes concentraciones de PTHrP en el tejido mamario, que luego se excretan por la leche. La leche humana y bovina, por ejemplo, contiene concentraciones muy altas de la hormona; la importancia biológica de este hecho se desconoce todavía. El PTHrP interviene también en la contracción uterina y en otras funciones biológicas.

La PTH y el PTHrP, aunque son proteínas y productos especiales de distintos genes, tienen una considerable semejanza funcional y estructural (fig. 332-1) y pueden haberse formado a partir de un gen ancestral común. Sin embargo, la estructura del gen de PTHrP humano es más compleja que la de la PTH, pues contiene muchos exones y numerosos sitios de corte y empalme durante la formación del mRNA. Se producen proteínas de 141, 139 y 173 aminoácidos. En estas diversas formas moleculares existen muchos sitios interiores de posible fragmentación, y no se conocen con claridad las funciones biológicas de estas moléculas distintas ni la naturaleza de las formas circulantes del PTHrP. Es dudoso que haya PTHrP circulando a un nivel significativo en los adultos; como factor paracrino, el PTHrP puede producirse, ejercer sus efectos y ser destruido en el interior de los tejidos. En adultos, el PTHrP posiblemente influya poco en la homeostasis del calcio, salvo en circunstancias patológicas, como cuando existen grandes tumores, sobre todo de tipo epidermoide, que originan una sobreproducción masiva de la hormona.

FIGURA 332-1.



Esquema donde se representan las semejanzas y diferencias de la estructura de la PTH humana y el PTHrP humano. Existe gran semejanza estructural (y funcional) en los 30 primeros aminoácidos de la hPTH y la hPTHrP. La secuencia del PTHrP puede tener una longitud de 144 aminoácidos o más. La PTH tiene solamente 84 residuos de aminoácidos; a partir del residuo 30, la semejanza estructural de ambas moléculas es escasa. Los guiones que aparecen en la secuencia del PTHrP indican los lugares estructuralmente homólogos; los aminoácidos subrayados, aunque son diferentes de los de la PTH, aún corresponden a cambios conservadores (mantenimiento de la carga o la polaridad). Existen 11 aminoácidos idénticos, y 21 de un total de 30 son homólogos.

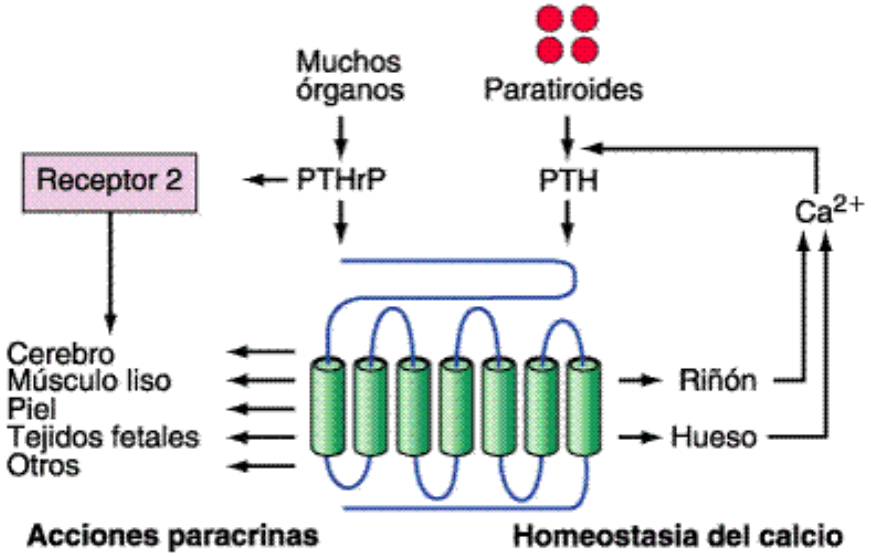
Acción hormonal de PTH y PTHrP

Tanto PTH como PTHrP se fijan al receptor de PTH/PTHrP y lo activan. Este receptor, de 500 aminoácidos de longitud (conocido también como receptor de PTH-1, PTH1R) pertenece a una subfamilia de GPCR que incluye a las de glucagon, secretina y péptido intestinal vasoactivo. Las regiones extracelulares participan en la fijación de la hormona, y los dominios intracelulares, después de la activación de ésta, fijan a subunidades de proteínas G que transducen el señalamiento hormonal en reacciones celulares mediante estimulación de segundos mensajeros. Un segundo receptor que fija a la PTH, denominado *receptor PTH-2* (PTH2R), se expresa en los tejidos cerebrales, pancreático y de otros tipos. El PTH1R reacciona de manera equivalente a PTH y PTHrP, en tanto que el PTH2R lo hace sólo a la PTH. En la actualidad se cree que el ligando endógeno de este receptor es un péptido diferente a la PTH, péptido hipotalámico de 39 aminoácidos (*péptido infundibular tubular* [*tubular infundibular peptide*, TIP-39]). Tanto PTH1R como PTH2R se pueden rastrear en sentido retrógrado en el tiempo de la evolución hasta los peces. Tanto PTH1R como PTH2R del pez cebra manifiestan las mismas reacciones selectivas a PTH y PTHrP que PTH1R y PTH2R humanos. La conservación evolutiva de la estructura y función sugieren funciones biológicas únicas de estos receptores.

Los estudios en los que se empleó PTH1R clonado confirman que se puede acoplar con más de una proteína G y de una vía de cinasa de segundo mensajero, lo que explica al parecer la multiplicidad de las vías estimuladas por la PTH. La estimulación de las proteincinasas (A y C) y de los canales del transporte del calcio producen diversas respuestas hísticas específicas de hormonas. Estas respuestas comprenden la inhibición del transporte del fosfato y el bicarbonato y la estimulación del transporte del calcio y de la 1α hidroxilasa en el riñón. En el hueso se observan efectos sobre la síntesis de colágeno; actividad de la fosfatasa alcalina; actividad de la descarboxilasa de ornitina, descarboxilasa de citrato y deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato; síntesis de DNA, proteínas y fosfolípidos; y transporte del calcio y fosfato. Finalmente, estos fenómenos bioquímicos originan una respuesta hormonal integrada sobre el recambio óseo y la homeostasis del calcio. La PTH también activa los intercambios Na^+/Ca^{2+} en el túbulo distal y estimula la translocación de canales de transporte del calcio ya preformados, trasladándolos desde el interior a la superficie apical, donde hacen de mediadores para incrementar la captación tubular de calcio. La estimulación dependiente de PTH de la excreción de fosfato (bloqueo de la reabsorción, el efecto opuesto a la acción sobre el calcio en el riñón) afecta al cotransportador de fosfato dependiente del sodio NPT-2, a través de la disminución de su contenido en la membrana apical (y por tanto su función). Es posible que en otros efectos de la PTH sobre el transporte tubular estén implicados mecanismos semejantes.

El PTHrP ejerce una influencia importante en el desarrollo del hueso fetal y en la fisiología del adulto. Una inactivación homocigota del gen PTHrP (o del gen del receptor de la PTH) en los ratones provoca una deformidad letal, por lo que los animales nacen con múltiples deformidades esqueléticas que recuerdan a la condrodisplasia (fig. 332-2).

FIGURA 332-2.



Función doble de las acciones del receptor PTH/PTHrP (PTH1R). Hormona paratiroidea (PTH; homeostasis endocrina del calcio) y péptido relacionado con la PTH (PTHrP; acciones hísticas paracrinas múltiples incluso sobre la placa cartilaginosa del crecimiento del hueso en desarrollo) emplean el receptor único para sus funciones diferentes mediadas por los 30 residuos terminales situados sobre cualquiera de los péptidos. Otras regiones de ambos ligandos entran en interacción con receptores diferentes (no se ilustran).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana
a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Calcitonina

(Véase también cap. 330) La calcitonina es una hormona peptídica hipocalcémica que actúa en diversas especies de mamíferos como antagonista de la PTH. La calcitonina parece tener poca importancia fisiológica en el ser humano, tal vez en la homeostasia del calcio. Tiene importancia médica por su función como marcador tumoral en los casos esporádicos y hereditarios de carcinoma medular y por su empleo para el tratamiento adjunto de la hipercalcemia grave y enfermedad de Paget del hueso.

La acción hipocalcémica se obtiene principalmente al inhibir la resorción ósea mediada por osteoclastos y, en segundo lugar, estimulando la eliminación renal del calcio. Estos efectos están mediados por los receptores que poseen los osteoclastos y las células del túbulo renal. La calcitonina ejerce otros efectos mediante receptores presentes en el cerebro, tubo digestivo y sistema inmunitario. Esta hormona posee efectos analgésicos directos sobre el hipotálamo y estructuras afines, posiblemente al actuar sobre los receptores de las hormonas peptídicas relacionadas, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) o amilina. Estos últimos ligandos tienen receptores específicos de gran afinidad y también pueden unirse a los receptores de la calcitonina y activarla. Los receptores de calcitonina tienen una estructura homóloga con respecto al receptor de hormona paratiroidea 1R.

El tiroides es la principal fuente de calcitonina y las células que intervienen en la síntesis de esta hormona proceden del tejido de la cresta neural. Durante la embriogénesis, estas células migran al cuerpo ultimobranquial, derivado de la última bolsa branquial. En los vertebrados inferiores, la bolsa ultimobranquial es un órgano individualizado, separado anatómicamente del tiroides, pero en los mamíferos la glándula ultimobranquial se fusiona e incorpora la glándula tiroides.

Las calcitoninas naturales consisten en una cadena peptídica de 32 aminoácidos. Se observa variabilidad considerable de la secuencia entre las especies. La calcitonina de salmón, que se emplea como tratamiento, tiene una potencia 10 a 100 veces mayor que las formas de mamífero para disminuir el calcio sérico.

Existen dos genes de la calcitonina, alfa y beta; el control transcripcional de estos genes es complejo. Hay dos moléculas distintas de mRNA que son transcritas por el gen alfa; una se traduce en el precursor de la calcitonina y el otro mensaje se transcribe en un producto distinto, el CGRP. El

CGRP se sintetiza siempre que se expresa el mRNA de calcitonina, por ejemplo, en el carcinoma medular del tiroides. El gen beta, o CGRP-2, se transcribe en el mRNA del CGRP en el sistema nervioso central (SNC); este gen no produce calcitonina. El CGRP posee acciones sobre el aparato cardiovascular y puede actuar como neurotransmisor o intervenir en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC).

La concentración de calcitonina circulante en el ser humano es menor que en otras especies de mamíferos. En seres humanos incluso las variaciones extremas de la producción de calcitonina no cambian el metabolismo del calcio y del fosfato; no se pueden atribuir efectos específicos a la deficiencia de calcitonina (los pacientes sometidos a tiroidectomía total sólo reciben reemplazo de tiroxina) o al exceso de esta hormona (pacientes con carcinoma medular tiroideo, que es un tumor secretor de calcitonina) (cap. 330). La calcitonina ha sido un agente farmacológico de utilidad para suprimir la resorción ósea en la enfermedad de Paget (cap. 334) y la osteoporosis (cap. 333) y para el tratamiento de la hipercalcemia de las enfermedades malignas (véase más adelante en este capítulo). Sin embargo, no está clara la función de la calcitonina en el ser humano, si es que la tiene.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hipercalcemia

La hipercalcemia puede ser la manifestación de una enfermedad grave, como una neoplasia maligna, o bien descubrirse casualmente al realizar pruebas de laboratorio a un paciente sin ninguna enfermedad evidente. El número de pacientes diagnosticados de hipercalcemia asintomática, habitualmente por un hiperparatiroidismo, aumentó en la última parte del siglo XX, pero ahora presenta un cierto declive, quizá porque se emplea con menos frecuencia la medición sistemática de calcio en sangre o por otras razones desconocidas.

Siempre que se descubre una hipercalcemia, hay que establecer un diagnóstico definitivo. El hiperparatiroidismo, una causa frecuente de hipercalcemia asintomática, es un trastorno crónico cuyas manifestaciones, si existen, puede que aparezcan solamente a lo largo de meses o años, pero la hipercalcemia también puede ser la primera manifestación de una neoplasia maligna, que es la segunda causa más frecuente de hipercalcemia en el adulto. Las causas de hipercalcemia son numerosas (cuadro 332-1), pero el hiperparatiroidismo y el cáncer representan 90% de los casos.

Cuadro 332-1. Clasificación de las causas de hipercalcemia

I. Relacionadas con las paratiroides
A. Hiperparatiroidismo primario
1. Adenomas solitarios
2. Neoplasia endocrina múltiple
B. Tratamiento con litio
C. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
II. Relacionadas con cáncer
A. Metástasis de tumores sólidos (mama)
B. Tumores sólidos con efectos hipercalcemiantes mediados humoralmente (pulmón, riñón)
C. Neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfomas, leucemias)
III. Relacionadas con la vitamina D
A. Intoxicación por vitamina D
B. ↑ $1,25(OH)_2D$; sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas
C. Hipercalcemia idiopática de la infancia
IV. Asociada a recambio óseo elevado
A. Hipertiroidismo
B. Inmovilización
C. Tiazidas
D. Intoxicación por vitamina A
V. Asociada a insuficiencia renal
A. Hiperparatiroidismo secundario grave
B. Intoxicación por aluminio
C. Síndrome de leche y alcalinos

Antes de realizar otros estudios, hay que asegurarse que la hipercalcemia es verdadera y no un positivo falso de laboratorio. La hipercalcemia positiva falsa suele deberse a hemoconcentración inadvertida durante la recogida

de la sangre o a elevación de las proteínas séricas, como la albúmina. La hipercalcemia es un problema crónico, y por tanto es una medida acertada y rentable medir varias veces la calcemia; además no es necesario hacer este análisis en ayuno.

Las manifestaciones clínicas son útiles para el diagnóstico diferencial. La hipercalcemia que aparece en un adulto asintomático suele deberse a hiperparatiroidismo primario. En la hipercalcemia asociada a una neoplasia maligna, la enfermedad de fondo suele ser evidente; lo habitual es que los síntomas del cáncer lleven al paciente a consultar, y la hipercalcemia se descubre al realizar los análisis. En esos pacientes, el tiempo que transcurre entre el hallazgo de la hipercalcemia y la muerte suele ser inferior a seis meses. Por consiguiente, si una persona asintomática ha tenido hipercalcemia o algunas manifestaciones de la misma, como litiasis renal, durante más de uno a dos años es poco probable que la causa sea una neoplasia maligna. A pesar de todo, en ocasiones puede ser difícil distinguir el hiperparatiroidismo de una neoplasia maligna *oculta*, lo que obliga a una valoración cuidadosa del paciente, especialmente si se desconoce la duración de la hipercalcemia.
La hipercalcemia no atribuible a hiperparatiroidismo ni a una neoplasia maligna puede obedecer a la acción excesiva de vitamina D, a un elevado recambio óseo de cualquier origen o a insuficiencia renal (cuadro 332-1). Los antecedentes dietéticos y de ingestión de vitaminas y fármacos suele ser útil para diagnosticar algunas de las causas menos frecuentes. Los inmunoanálisis de la PTH basados en métodos con doble anticuerpo son la principal prueba de laboratorio para el diagnóstico diferencial.

La hipercalcemia de cualquier origen puede producir fatiga, depresión, confusión mental, anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, defectos tubulares renales reversibles, diuresis abundante, acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma y, en algunos pacientes, arritmias cardíacas. La relación entre la gravedad de la hipercalcemia y los síntomas varía de un paciente a otro. En general, los síntomas aparecen con niveles de calcemia que superan los 2.9 a 3 mmol/L (11.5 a 12 mg/100 ml), pero algunos pacientes siguen asintomáticos incluso con esas cifras. Cuando el calcio es mayor de 3.2 mmol/L (13 mg/100 ml) puede aparecer calcificación de los riñones, piel, vasos, pulmones, corazón y estómago, además de insuficiencia renal, especialmente si las concentraciones de fosfato en sangre son normales o altas por estar afectada la función renal. La hipercalcemia grave, que suele definirse por una cifra de 3.7 a 4.5 mmol/L (15 a 18 mg/100 ml) o más, es una urgencia médica; pueden aparecer coma y paro cardíaco.

El tratamiento agudo de la hipercalcemia suele ser de utilidad. El tratamiento se basa en la gravedad de

la hipercalcemia y en la naturaleza de los síntomas acompañantes, como se describe más adelante.

Hiperparatiroidismo primario

Evolución natural e incidencia

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno generalizado del metabolismo del calcio, de los fosfatos y del hueso por aumento de secreción de la hormona paratiroidea. Al elevarse las concentraciones circulantes de esta hormona suele aparecer hipercalcemia e hipofosfatiemia. Las manifestaciones son muy variadas. Los pacientes pueden tener numerosos signos y síntomas, como nefrolitiasis recidivante, úlcera péptica, alteraciones mentales y, con menos frecuencia, resorción ósea intensa. Sin embargo, desde que se sospecha más a menudo esta enfermedad y se usan más las pruebas multifásicas de detección sistemática, como la medición de la calcemia, esta enfermedad se diagnostica con más frecuencia en pacientes sin síntomas y con signos mínimos o nulos de la misma, salvo la hipercalcemia y las concentraciones elevadas de hormona paratiroidea.
Las manifestaciones pueden ser sutiles y, a veces, la enfermedad tiene una evolución benigna a lo largo de muchos años o durante toda la vida. Esta forma más leve de la enfermedad suele denominarse *hiperparatiroidismo asintomático.* En casos raros el hiperparatiroidismo se desarrolla o empeora de manera repentina y se acompaña de complicaciones graves, como deshidratación importante y coma, que es lo que se ha llamado crisis paratiroidea hipercalcémica.

Se calcula que la incidencia anual de la enfermedad llega a ser hasta de 0.2% en personas mayores de 60 años, con una prevalencia estimada, incluso en pacientes asintomáticos no descubiertos aún, de 1% o más; algunos informes sugieren que la incidencia puede estar disminuyendo, lo que quizá refleja sobreestimaciones previas. La enfermedad tiene una incidencia máxima de entre el tercero y quinto decenios de la vida, pero ocurre también en niños y en ancianos.

Etiología

Adenomas solitarios

La causa del hiperparatiroidismo es una o más glándulas paratiroides hiperfuncionantes. Lo es una sola glándula hiperfuncionante en aproximadamente 80% de los pacientes; la anormalidad de la glándula suele ser una neoplasia benigna o un adenoma, y rara vez un carcinoma paratiroideo. Algunos cirujanos y

anatomopatólogos afirman que es frecuente que haya muchas glándulas aumentadas de tamaño; también se describen adenomas dobles. En casi 15% de casos todas las glándulas son hiperfuncionantes; esto se denomina *hiperplasia paratiroidea de células principales* y suele ser un trastorno hereditario que muchas veces se asocia a otras alteraciones endocrinas.

Neoplasia endocrina múltiple

El hiperparatiroidismo hereditario puede darse sin ningún otro trastorno endocrino, pero es más frecuente que forme parte de una *neoplasia endocrina múltiple* (MEN) (cap. 330). El MEN1 (síndrome de Wermer) consiste en un hiperparatiroidismo acompañado de tumores de la hipófisis y páncreas, y asociado muchas veces a hipersecreción gástrica y a enfermedad ulceropéptica (síndrome de Zollinger-Ellison). El MEN2A consiste en feocromocitoma y carcinoma medular del tiroides, así como hiperparatiroidismo; el MEN2B tiene otras características asociadas, como neuromas múltiples, pero en general carece de hiperparatiroidismo. Cada uno de estos síndromes MEN se transmite de manera autosómica dominante, aunque, como se señala más adelante, la base genética no consiste siempre en un alelo dominante.

Anatomía patológica

Los adenomas se localizan con mayor frecuencia en las paratiroides inferiores, pero en 6 a 10% de los casos los adenomas paratiroideos se localizan en el timo, tiroides, pericardio o detrás del esófago. Los adenomas suelen tener un peso de 0.5 a 5 g pero pueden alcanzar incluso 10 a 20 g (las glándulas normales pesan en promedio 25 mg). En la hiperplasia y el adenoma predominan las células principales. En la hiperplasia de las células principales, el aumento de tamaño puede ser tan asimétrico que algunas glándulas afectadas ofrecen un aspecto macroscópico normal. En la hiperplasia generalizada, el examen histológico muestra una imagen uniforme de células principales, con desaparición de la grasa aunque la glándula no pese más de lo normal. Por eso, el estudio microscópico del tejido de biopsia de varias glándulas es esencial para interpretar los hallazgos quirúrgicos.

El carcinoma paratiroideo no suele ser de naturaleza agresiva. Si en la primera intervención se extirpa toda la glándula sin romper la cápsula lo habitual es conseguir una supervivencia prolongada sin recidivas. Incluso el carcinoma paratiroideo recidivante suele crecer lentamente por extensión local en el cuello y puede corregirse quirúrgicamente en caso de recidiva. En ocasiones, sin embargo, el carcinoma paratiroideo es

más agresivo y en la primera operación se descubren metástasis distantes (pulmón, hígado y hueso). Al principio puede ser difícil advertir que un tumor primario de las paratiroides es un carcinoma; el crecimiento invasor puede ir precedido de mayor número de figuras mitóticas y de fibrosis abundante del estroma de la glándula. Con frecuencia, el diagnóstico de cáncer se establece retrospectivamente. El hiperparatiroidismo de un carcinoma paratiroideo puede ser indistinguible de otras formas de hiperparatiroidismo primario; sin embargo, una posible pista diagnóstica es la magnitud de elevación de la calcemia. En el carcinoma es frecuente encontrar cifras de calcio de 3.5 a 3.7 mmol/L (14 a 15 mg/100 ml) y esto puede poner sobre aviso al cirujano para que extirpe cuidadosamente la glándula anormal sin romper la cápsula.

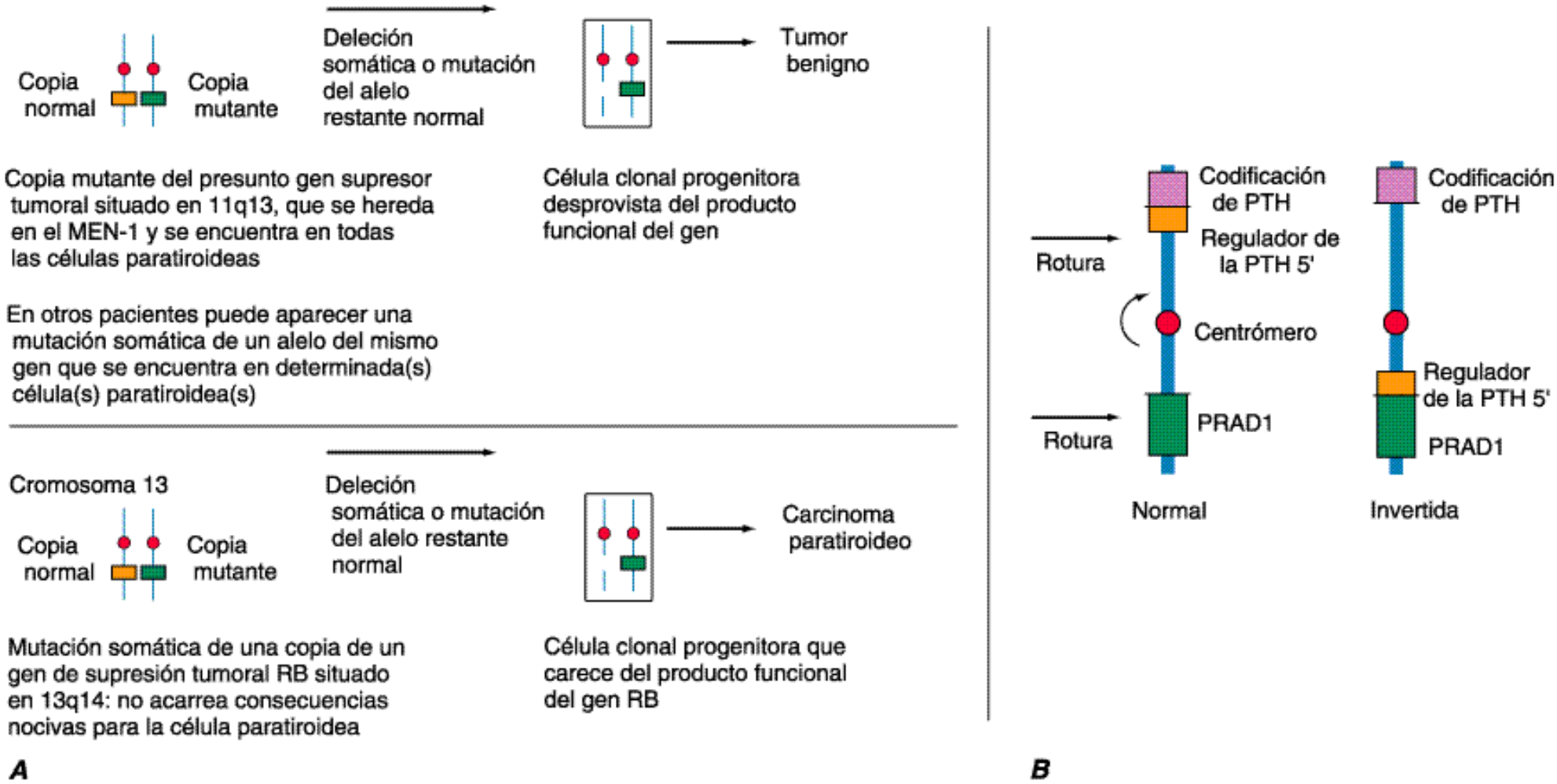
Consideraciones Genéticas

Defectos asociados con hiperparatiroidismo

Al igual que en otros muchos tipos de neoplasia, se han identificado dos tipos fundamentales de defectos genéticos en los tumores de las glándulas paratiroides: 1) sobreactividad de protooncogenes, y 2) pérdida de la función de los genes supresores de tumor. La primera, por definición, puede provocar crecimiento celular incontrolado y funciona por activación (mutación de ganancia de función) de un solo alelo del gen causante, mientras que la segunda precisa de la pérdida de función de las dos copias de alelos.

Las mutaciones en el locus del gen *MENIN* del cromosoma 11q13 son causantes del síndrome MEN1; el alelo normal de este gen cumple los criterios de un gen supresor de tumor. La mutación de uno de los alelos es heredada; la pérdida del otro alelo por una mutación celular somática provoca expansión monoclonal y desarrollo de tumores. En casi 20% de los adenomas paratiroideos esporádicos el locus de *MENIN* del cromosoma 11 sufre deleción, lo que implica que el mismo defecto que provoca el síndrome MEN1 puede ser también el causante de los casos esporádicos (fig. 332-3A). En consonancia con la hipótesis de Knudson del desarrollo de las neoplasias en dos etapas en ciertos síndromes heredados de cáncer (cap. 68), la aparición más temprana del hiperparatiroidismo en los síndromes hereditarios refleja la probabilidad estadística de que sólo una mutación dispare el crecimiento monoclonal. En los adenomas esporádicos, que típicamente aparecen a edades más tardías, deben producirse dos fenómenos somáticos diferentes antes de que quede silenciado el gen *MENIN*.

FIGURA 332-3.



A. Esquema sobre la idea de que la predisposición a los tumores se hereda con carácter autosómico recesivo en vez de autosómico dominante. El paciente que tiene una anomalía hereditaria (neoplasia endocrina múltiple o MEN) aparece representado como portador de un gen defectuoso (receptor mutante) situado en el cromosoma 11 y que ha heredado del padre afectado, pero existe una copia del gen normal procedente del padre no afectado. En los tumores monoclonales (benignos), un fenómeno somático, en este caso la deleción parcial de un cromosoma, elimina al gen normal de la célula. En los tumores no hereditarios tienen que producirse dos mutaciones somáticas sucesivas, un trastorno que lleva más tiempo. Por cualquiera de estos dos caminos, la célula, desprovista de la función reguladora del crecimiento propia de ese gen, experimenta crecimiento desordenado y se convierte en un tumor. En la patogenia del carcinoma paratiroideo interviene otro locus genético afectado también por la pérdida de un gen supresor de tumor, situado en el cromosoma 13. *B.* Dibujo esquemático que representa el mecanismo y consecuencias del reordenamiento y sobreexpresión génica del protooncogén PRAD1 (inversión pericentromérica del cromosoma 11) en los

adenomas paratiroideos. La expresión excesiva de PRAD1 (proteína reguladora del ciclo celular, ciclina D_1) debida a la gran actividad del gen promotor de la PTH en la célula paratiroidea, favorece la proliferación celular excesiva. (De *J Habener et al,* en *L DeGroot, JL Jameson [eds]: Endocrinology, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001,* con autorización.)

Otros presuntos antioncogenes implicados en el hiperparatiroidismo son un gen localizado en el cromosoma 1p, y que se observa en 40% de los adenomas paratiroideos esporádicos, y otro localizado en el cromosoma Xp11 en pacientes con hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal, que progresaron a hiperparatiroidismo "terciario", y que ahora sabemos que refleja un crecimiento monoclonal de glándulas que antes eran hiperplásicas.

El gen *Rb*, un gen supresor de tumor localizado en el cromosoma 13q14 se asoció inicialmente con los retinoblastomas, pero desde entonces se ha implicado en múltiples neoplasias, incluido el carcinoma de paratiroides. Se ha identificado una deleción alélica (con una presunta mutación puntual en el segundo alelo) en todos los carcinomas paratiroideos examinados; también se observa un patrón anormal de tinción de la proteína producto del gen. La deleción alélica se observa también en 10% de los adenomas de paratiroides, aunque no se ve el patrón de tinción anormal que se observa en la proteína de Rb. Otros loci de genes del cromosoma 13 también pueden estar implicados, además de *Rb*.

Existen dos síndromes raros asociados con hiperparatiroidismo que afectan a uno o más genes localizados en el cromosoma 1q. El síndrome hereditario de *hiperparatiroidismo y tumor mandibular* (*hyperparathyroidism jaw tumor*, HPT-JT) muestra un patrón de herencia autosómico dominante; los tumores de la mandíbula son benignos, pero la anatomía patológica de la paratiroides puede ser tanto de adenoma como de carcinoma. El carcinoma de paratiroides puede aparecer también en otro síndrome, el *hiperparatiroidismo primario familiar aislado* (*familial isolated primary hyperparathyroidism*, FIPH). Ambos síndromes se han localizado mediante estudios de ligamiento en la región del cromosoma 1q21-q31. Ciertos hallazgos han llevado a pensar que esta región del cromosoma podría contener un protooncogén más que un gen supresor de tumor.

En algunos adenomas paratiroideos se ha podido identificar la activación del protooncogén (fig. 332-3B). Se ha identificado una translocación recíproca que afecta al cromosoma 11 que se yuxtapone al promotor del gen de la PTH por encima de un producto de gen denominado *PRAD-1*, una proteína ciclina D que tiene una función esencial en la división celular normal. Esta translocación se encuentra hasta en 15% de los adenomas

paratiroideos, habitualmente en los tumores de mayor tamaño. La sobreexpresión estudiada de ciclina D_1 en las glándulas paratiroides de ratones transgénicos propicia el desarrollo de hiperparatiroidismo, lo que es congruente con la función que tiene esta proteína de control del ciclo celular en la neoplasia paratiroidea.

Un protooncogén mutante, *RET*, está implicado en cada una de las variantes clínicas del síndrome MEN2 (cap. 330). *RET* codifica un receptor del tipo de la tirosincinasa; las mutaciones específicas provocan la actividad constitutiva del receptor, lo que explica así el modo autosómico dominante de la transmisión y aparición relativamente precoz de la neoplasia.

Signos y síntomas

La mitad o más de los pacientes con hiperparatiroidismo no tienen síntomas. En las series donde se vigila a los pacientes no operados, hasta 80% de ellos no presenta síntomas. Las manifestaciones del hiperparatiroidismo afectan principalmente a los riñones y al esqueleto. En los años anteriores a 1970, 60 a 70% de los pacientes tenía afección renal por depósito de calcio en el parénquima renal o por nefrolitiasis recurrente. Con la detección precoz, en grandes series de pacientes las complicaciones renales se producen en menos de 20% de los casos. Los cálculos renales suelen ser de oxalato cálcico o fosfato cálcico. En algunos pacientes, los episodios repetidos de nefrolitiasis o la formación de grandes cálculos pueden producir obstrucción e infecciones de las vías urinarias, y deterioro de la función renal. La nefrocalcinosis también puede deteriorar la función renal y producir retención de fosfatos.

La manifestación ósea singular del hiperparatiroidismo es la *osteítis fibrosa quística*, que en una serie publicada hace 50 años aparecía en 10 a 25% de los pacientes. Los datos histopatológicos patognomónicos son disminución del número de trabéculas, aumento de los osteoclastos gigantes multinucleados en las zonas festoneadas de la superficie ósea (lagunas de Howship) y sustitución de las células normales y de los elementos de la médula ósea por tejido fibroso. Las manifestaciones radiológicas son la reabsorción de los penachos de las falanges y la sustitución de la cortical ósea de los dedos, habitualmente bien delimitada, por un reborde irregular (reabsorción subperióstica). En los últimos años se ha observado que la fibrosis quística es muy rara en caso de hiperparatiroidismo primario, probablemente por la detección más oportuna de la enfermedad.

Con el empleo de múltiples marcadores de recambio óseo, como los índices de formación (fosfatasa alcalina específica ósea, osteocalcina y péptidos procolágeno de tipo I) y de resorción ósea (incluidos los cruces

de hidroxipiridinio de colágeno y los telopéptidos de colágeno tipo I), el incremento del recambio óseo se detecta en casi todos los pacientes con hiperparatiroidismo establecido.

La tomografía computadorizada (CT) y la absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (*dual-energy X-ray absorptiometry*, DEXA) de la columna proporcionan valores cuantitativos reproducibles (dentro de determinados porcentajes) de la densidad ósea de la columna (cap. 333). Igualmente, se puede valorar la densidad de la cortical ósea de los miembros por densitometría ósea de la cadera o en la porción distal del radio. La densidad cortical ósea se reduce, mientras que la del hueso esponjoso, especialmente en la columna, se mantiene relativamente bien conservada. Los estudios seriados de pacientes que prefirieron seguimiento sin cirugía han señalado que la mayoría presentan pocos cambios más en el transcurso de los años, lo que es congruente con los datos de laboratorio que indican que las concentraciones sanguíneas de calcio y PTH se mantienen relativamente constantes. Después de una pérdida inicial de masa ósea en pacientes con hiperparatiroidismo leve asintomático, se alcanza una nueva situación de equilibrio, en la que la densidad ósea y las manifestaciones bioquímicas de la enfermedad se mantienen relativamente constantes.

Los pacientes con síntomas pueden padecer también trastornos funcionales del sistema nervioso central, tubo digestivo, articulaciones, nervios periféricos y músculos. Se ha afirmado que las manifestaciones neuropsiquiátricas graves pueden aliviarse con la paratiroidectomía; no está claro que esa mejoría indique una evidente relación causa-efecto salvo en estudios controlados. Generalmente, el hecho de que el hiperparatiroidismo sea frecuente en los ancianos, quienes suelen padecer otros trastornos, sugiere la posibilidad de que esos otros problemas, como la hipertensión, insuficiencia renal y depresión quizá no estén relacionados con las paratiroides, y eso obliga a ser prudentes al recomendar la cirugía de paratiroides con la intención de conseguir la curación de esos trastornos.

Cuando existen, las manifestaciones neuromusculares pueden consistir en debilidad de los músculos proximales, cansancio fácil y atrofia muscular, a veces de tal intensidad que hacen pensar en un trastorno neuromuscular primario. El dato distintivo es la desaparición completa de las manifestaciones neuromusculares después de corregir quirúrgicamente el hiperparatiroidismo.

Las manifestaciones digestivas pueden ser sutiles y consisten en síntomas abdominales vagos y en trastornos gástricos y pancreáticos. Tampoco aquí está clara la relación causa-efecto. En pacientes con MEN1 e hiperparatiroidismo, la úlcera duodenal es secundaria a los tumores pancreáticos asociados que secretan

cantidades excesivas de gastrina (síndrome de Zollinger-Ellison). Se han descrito pancreatitis asociadas al hiperparatiroidismo, pero no se conocen su incidencia ni su mecanismo.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece normalmente con la detección de concentraciones elevadas de PTH con inmunoanálisis en un paciente con hipercalcemia asintomática (véase "Diagnóstico diferencial: pruebas especiales", más adelante en este capítulo). El fosfato sérico suele ser bajo, pero puede ser normal, especialmente si existe insuficiencia renal.

Con anterioridad se utilizaron muchas pruebas basadas en la respuesta del riñón al exceso de PTH (eliminación renal de calcio y fosfatos; fosfatos, cloruros y magnesio en sangre; monofosfato de adenosina [*adenosine monophosphate*, AMP] cíclico urinario o nefrógeno). Estas pruebas son poco específicas de hiperparatiroidismo y tampoco son rentables, por lo que han sido sustituidas por los inmunoanálisis de la hormona paratiroidea.

Tratamiento

Vigilancia médica y tratamiento quirúrgico

El tratamiento del hiperparatiroidismo implica dos problemas distintos. Lo esencial es decidir si la enfermedad debe tratarse quirúrgicamente. Si existe hipercalcemia grave [3.7 a 4.5 mmol/L (15 a 18 mg/100 ml)], la cirugía es obligada tan pronto como se confirme el diagnóstico mediante inmunoanálisis de la PTH. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo la hipercalcemia es leve y no es necesario ningún tratamiento médico o quirúrgico urgentes.

Los National Institutes of Health (NIH) celebraron una conferencia de consenso sobre el tratamiento del hiperparatiroidismo asintomático en 1990. El *hiperparatiroidismo asintomático* se definió como un hiperparatiroidismo comprobado (presunto) sin signos ni síntomas atribuibles a la enfermedad. Se alcanzó el consenso de que los pacientes menores de 50 años deben ser operados sistemáticamente, dada la prolongada vigilancia que requerirían. Otras consideraciones que favorecían la intervención quirúrgica eran preocupación de que no fuera posible la vigilancia adecuada o temor a que la enfermedad coexistente complicara el tratamiento. Los pacientes mayores de 50 años se consideraban apropiados para la vigilancia médica si satisfacían ciertos criterios, no aceptaban ser operados o no se contaba con guías de

referencia para recomendar la intervención quirúrgica (cuadro 332-2). La valoración cuidadosa de los pacientes durante los 12 años subsecuentes ha ofrecido tranquilización de que en algunos casos es aún prudente la vigilancia médica en vez de la operación, pero al mismo tiempo ha planteado nuevas interrogantes sobre la evolución natural de la enfermedad con intervención quirúrgica o sin ella.

Cuadro 332-2. Guías de referencia para las operaciones paratiroideas en caso de hiperparatiroidismo primario asintomático[a]

Medición	Guías de referencia de 1990	Guías de referencia de 2002
Calcio sérico (por arriba del límite superior normal)	0.3-0.4 mmol/L (1-6 mg/100 ml)	0.3 mmol/L (1.0 mg/100 ml)
Calcio en orina de 24 h	>400 mg	>400 mg
Depuración de creatinina	Reducida en 30%	Reducida en 30%
Densidad mineral ósea	Puntuación Z <−2.0 (antebrazo)	Puntuación T <−2.5 en cualquier sitio
Edad	<50 años	<50 años

[a] La intervención quirúrgica también está indicada en pacientes en quienes no es posible o no es deseable la vigilancia médica.

Fuente: Tomado de JP Bilezikian et al: J Clin Endocrinol Metab 87:5353, 2002.

Los datos desarrollados desde la reunión de consenso mencionada indicaron que existían pacientes de cierto subgrupo que desarrollaban osteopenia vertebral selectiva totalmente fuera de proporción con la pérdida ósea observada en otros sitios, y que reaccionaban a la intervención quirúrgica con restablecimiento impresionante de la masa ósea (promedio mayor de 20%). Por añadidura, se ha informado un incremento de 5% en la densidad mineral ósea de la columna vertebral y la cadera con la administración de alendronato en pacientes hiperparatiroideos asintomáticos. A la luz de esta nueva información, los NIH organizaron un taller sobre hiperparatiroidismo asintomático (Workshop on Asymptomatic Hyperparathyroidism) en 2002, y un comité de expertos independiente (no perteneciente a los NIH) ofreció una serie revisada de recomendaciones. Los cambios reflejan tanto consideraciones prácticas (como dificultades para medir la depuración de creatinina y, de este modo, sustituir los cálculos con base en la concentración sérica de ésta) como preocupaciones sobre los efectos potencialmente dañinos sobre el esqueleto en pacientes no tratados (cuadros 332-2 y 332-3).
De conformidad con lo anterior, disminuyeron las indicaciones para la intervención quirúrgica (es decir, se aplicaron criterios más estrictos sobre la concentración sérica de calcio y la densidad ósea). Los

pacientes asintomáticos deben vigilarse con regularidad. Siempre será posible la corrección quirúrgica del hiperparatiroidismo cuando esté indicado hacerlo, porque es elevada la tasa de buenos resultados (más de 90%), la mortalidad es baja y la morbilidad es mínima. Los objetivos de la vigilancia son identificación oportuna de la hipercalcemia que empeora, deterioro del estado óseo o renal u otras complicaciones del hiperparatiroidismo. No se establecieron recomendaciones específicas sobre el tratamiento médico, pero se insistió en la promesa de contar con agentes más novedosos que supuestamente se emplearían en el ejercicio clínico para incrementar la masa ósea en pacientes que deciden no operarse conforme se va obteniendo más experiencia. Ninguno de los comités recomendó la administración de estrógenos a las pacientes que se había decidido no operar, porque la experiencia acumulativa con ese tipo de tratamiento era insuficiente para establecer la relación entre los riesgos teóricos (cánceres de mama y endometrio) y los beneficios. El raloxifén (Evista), el primero de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), ha demostrado poseer muchos de los efectos protectores del hueso de los estrógenos en pacientes osteoporóticas que, al mismo tiempo, disminuye en ellas la incidencia de cáncer de mama; el empleo preliminar de este fármaco en una serie pequeña de pacientes hiperparatiroideas incrementó en ellas la densidad ósea. La experiencia con calcimiméticos, fármacos que estimulan selectivamente al sensor del calcio y suprimen la secreción de PTH, indica que estos agentes disminuyen las concentraciones de calcio a lo normal y reducen las de PTH en por lo menos 50% cuando se administran de manera continua durante más de un año.

Cuadro 332-3. Guías para el tratamiento de pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático que no se someten a intervención quirúrgica

Medición	Guías de referencia antiguas	Nuevas guías de referencia
Calcio sérico	Bianual	Bianual
Calcio urinario de 24 h	Anual	No se recomienda[a]
Depuración de creatinina	Anual	No se recomienda[a]
Creatinina sérica	Anual	Anual[b]

Densidad ósea	Anual (antebrazo)	Anual (columna lumbar, cadera, antebrazo)
Radiografía de abdomen (+/− ultrasonido)	Anual	No se recomienda[a]

[a] Excepto en el momento de la valoración inicial.

[b] Si la concentración sérica de creatinina sugiere un cambio en la depuración de ésta cuando se aplica la ecuación de Cockroft-Gault, se recomiendan otras valoraciones más directas de la depuración de creatinina.

Fuente: Con autorización de JP Bilezikian et al: J Clin Endocrinol Metab 87:5353, 2002.

Tratamiento quirúrgico

La exploración de las paratiroides es difícil y lo mejor es que sea realizada por un cirujano con experiencia. Algunos hechos permiten hacer un pronóstico de los rasgos anatomopatológicos; por ejemplo, en los casos familiares es probable que haya muchas glándulas anormales. Sin embargo, algunas decisiones importantes para el tratamiento sólo pueden tomarse durante la intervención.

Como se describió con anterioridad, hay muchos aspectos no resueltos que deben tomarse en cuenta para decidir si es necesario el tratamiento quirúrgico en esta enfermedad. Una estrategia quirúrgica se basa en la creencia de que de manera típica sólo una glándula es anormal (el adenoma). Si se encuentra una glándula aumentada de tamaño debe buscarse otra glándula normal. Si la biopsia de una segunda glándula de tamaño normal demuestra su normalidad histológica (y presuntamente funcional), no se necesita ninguna otra exploración, biopsia ni extirpación. En el otro extremo está el punto de vista minoritario de que hay que buscar las cuatro glándulas y extirpar toda la masa de tejido paratiroideo. El temor sobre los efectos nocivos vinculados a la opinión expresada en primer lugar es que el porcentaje de recidivas del hiperparatiroidismo puede ser alto si no se descubre una segunda glándula anormal; y el segundo caso supondría una intervención innecesaria y una tasa inaceptable de hipoparatiroidismo. De acuerdo con las revisiones quirúrgicas, el punto de vista mayoritario se inclina por la cirugía conservadora, es decir, extirpar la única glándula que suele estar aumentada de tamaño, pero sólo después de explorar las cuatro glándulas y de eliminar así la posible existencia de otra glándula anormal. Cuando se encuentran glándulas normales acompañadas de una aumentada de tamaño, la resección de ese adenoma único suele producir curación o eliminar los síntomas al menos durante años. Los estudios de vigilancia a largo plazo son limitados, de modo que no bastan para establecer las tasas verdaderas de recurrencia.

Recientemente se empezó a tener experiencia creciente con nuevas estrategias quirúrgicas que se caracterizan por un criterio mínimamente invasor guiado por localización preoperatoria y vigilancia transoperatoria de las concentraciones de PTH con inmunoanálisis. Se emplean gammagrafías preoperatorias con ^{99m}Tc sestamibi con tomografía computadorizada de emisión de positrones (*positron emission computed tomography*, PET) para predecir la localización de una glándula anormal y muestreo transoperatorio para determinar la PTH antes de extirpar el adenoma sospechado y a intervalos de 5 min después de extirpado para confirmar la disminución rápida (mayor de 50%) hasta los valores normales de la PTH. En diversos centros, la combinación de imágenes preoperatorias con sestamibi, anestesia por bloqueo cervical, incisión quirúrgica mínima y mediciones transoperatorias de la PTH ha permitido efectuar tratamiento quirúrgico ambulatorio con buenos resultados caracterizados por buena rentabilidad en comparación con la anestesia general y la operación más extensa del cuello. El empleo de estos criterios de invasión mínima requiere sentido común clínico para seleccionar a los pacientes que tienen pocas probabilidades de experimentar enfermedad de varias glándulas (p. ej., MEN o hiperparatiroidismo secundario). La aceptación reciente de la técnica y su agresividad relativamente baja para el paciente ha hecho que disminuya el umbral para las intervenciones quirúrgicas.

Cuando se encuentra un carcinoma paratiroideo, se debe realizar extirpación amplia; es necesario tener cuidado para evitar que se rompa la cápsula con el fin de impedir la siembra local de células tumorales.

La hiperplasia de múltiples glándulas, previsible en los casos familiares, plantea problemas más difíciles al tratamiento quirúrgico. Una vez confirmado el diagnóstico de hiperplasia, hay que encontrar todas las glándulas, y se han propuesto dos actitudes quirúrgicas. Una de ellas es extirpar totalmente tres glándulas y parcialmente la cuarta; es necesario conservar cuidadosamente el aporte sanguíneo de la porción de glándula restante. Otros cirujanos aconsejan una paratiroidectomía total seguida del trasplante inmediato de la porción desmenuzada de una glándula paratiroidea en los músculos del antebrazo, porque si se reproduce la hiperfunción del tejido residual, resultará más fácil su extirpación al estar ubicada la glándula en el brazo.

En unos cuantos casos, si no se encuentra en el cuello ninguna glándula paratiroidea anormal, se realizará exploración más amplia. Se conocen casos con cinco o seis paratiroides y, por tanto, con localizaciones poco frecuentes de los adenomas, como el mediastino.

Cuando está indicada una segunda exploración de las paratiroides, técnicas mínimamente invasoras como ecografía, CT y gammagrafía suelen combinarse con una muestra venosa o una arteriografía digital

selectiva realizada en alguno de los centros especializados en esa técnica. La vigilancia intraoperatoria de las concentraciones de PTH, con inmunoanálisis rápidos, puede ser útil como guía de la cirugía, especialmente en pacientes en los que se ha realizado una exploración previa sin éxito. En un centro especializado se han logrado curaciones prolongadas con la embolización selectiva o la inyección de grandes cantidades de medio de contraste en la circulación arterial terminal del tumor paratiroideo.

Cuando la intervención quirúrgica tiene éxito, la calcemia desciende en las 24 h siguientes; generalmente, dicho descenso alcanza valores inferiores a la normalidad durante tres a cinco días, hasta que el tejido paratiroideo restante reanuda la secreción hormonal. La aparición de una hipocalcemia posoperatoria intensa sólo es probable si hay osteítis fibrosa quística o si durante el acto operatorio se lesionan todas las glándulas paratiroideas normales. En general, los pacientes con enfermedad no complicada, como adenoma solo (la gran mayoría), sin síntomas de osteopatía ni déficit intenso de mineral óseo, y buena función renal y digestiva, tienen pocos problemas con la hipocalcemia posoperatoria. La intensidad de ésta varía con la técnica quirúrgica. Si se realiza biopsia de todas las glándulas, la hipocalcemia puede ser más prolongada y causar síntomas transitorios. Es más probable que la hipocalcemia produzca síntomas después de una segunda exploración de las paratiroides, especialmente cuando se extirpó tejido paratiroideo normal en la primera intervención y cuando se practicaron biopsias y manipulaciones repetidas de las glándulas normales restantes mientras se buscaba un adenoma que pudiera pasar desapercibido.

Los pacientes con hiperparatiroidismo absorben eficazmente el calcio intestinal al presentar niveles elevados de 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D] estimulados por el exceso de hormona paratiroidea. En cuanto aparece la hipocalcemia indicadora del éxito operatorio, los pacientes pueden seguir una dieta rica en calcio o tomar complementos de calcio por vía oral. Como la hipocalcemia es ligera, la mayoría de los pacientes no necesitan tratamiento parenteral. Si el calcio sérico desciende por debajo de 2 mmol/L (8 mg/100 ml), *en especial si simultáneamente se eleva la cifra de fosfatos*, hay que sospechar que la intervención ha causado hipoparatiroidismo. Cuando se encuentra hipocalcemia inesperada deberá pensarse en la hipomagnesemia concomitante, puesto que interfiere con la secreción de PTH y produce hipoparatiroidismo funcional (véase más adelante en este capítulo). Los signos de hipocalcemia abarcan síntomas como fasciculaciones, sensación general de ansiedad y signos de Chvostek y Trousseau positivos acompañados de calcio sérico sostenidamente menor de 2 mmol/L (8 mg/100 ml). Debe instituirse restitución parenteral del calcio

a concentración baja cuando la hipocalcemia es sintomática. La velocidad y duración de este goteo intravenoso varían según la intensidad de los síntomas y efectos del tratamiento sobre las cifras de la calcemia. Para aliviar los síntomas suele ser suficiente un goteo a razón de 0.5 a 2 (mg/kg)/h, o de 30 a 100 ml/h de una solución en una concentración de 1mg/ml. Lo habitual es que el tratamiento parenteral se necesite sólo durante unos días. Si los síntomas empeoran o si se necesita calcio parenteral durante más de dos o tres días, se debe empezar a administrar un análogo de la vitamina D, calcio por vía oral (2 a 4 g/día), o ambas cosas (véase más adelante en este capítulo). Todavía es más rentable usar calcitriol (en dosis de 0.5 a 1 μg/ día) porque sus efectos comienzan y cesan más rápidamente a diferencia de otras formas de vitamina D (véase más adelante). Si la calcemia se eleva bruscamente meses después del tratamiento sustitutivo con vitamina D, es posible que se esté normalizando la función paratiroidea. También conviene vigilar periódicamente la PTH sérica para vigilar la función paratiroidea de esos pacientes.

El curso postoperatorio se puede complicar también con un déficit de magnesio, el cual disminuye la secreción de PTH; por tanto, la hipomagnesemia debe corregirse siempre que se descubre. El cloruro de magnesio es eficaz por vía oral, pero este compuesto está poco comercializado; de ahí que habitualmente se administre por vía parenteral. Como la acción depresora del magnesio sobre el sistema nervioso central y periférico no aparece con menos de 2 mmol/L (límites normales de 0.8 a 1.2 mmol/L), se puede administrar rápidamente magnesio por vía parenteral. Si la hipomagnesemia es intensa puede darse una dosis acumulativa tan alta como 0.5 a 1 mmol/ kg de peso corporal, pero con frecuencia basta una dosis total de 20 a 40 mmol. El magnesio se administra en goteo intravenoso durante 8 a 12 h, o bien en dosis divididas por vía intramuscular (sulfato magnésico, USP).

Otras causas de hipercalcemia relacionadas con las paratiroides

Tratamiento con litio

El litio, que se emplea para tratar la depresión bipolar y otros trastornos psiquiátricos, produce hipercalcemia en casi 10% de los pacientes. La hipercalcemia depende de la administración continua de litio, disminuyendo y reapareciendo cuando se interrumpe y se reanuda el litio, respectivamente. Los adenomas paratiroideos descritos en algunos pacientes hipercalcémicos en tratamiento con litio pueden reflejar en realidad la presencia de un tumor independiente de las paratiroides; en la mayor parte de los casos no es necesario que esté implicado un efecto permanente del litio sobre el crecimiento de las glándulas paratiroides, ya que la interrupción

del tratamiento elimina por completo la hipercalcemia. No obstante, la estimulación crónica de la replicación de las células de las paratiroides por parte del litio puede predisponer al desarrollo de adenomas (como se ha demostrado en el hiperparatiroidismo secundario y en la insuficiencia renal).

A las concentraciones sanguíneas que se alcanzan en pacientes tratados, puede demostrarse *in vitro* que el litio desvía la curva de secreción de PTH hacia la derecha como reacción al calcio; es decir, se requieren concentraciones de calcio más elevadas para disminuir la secreción de PTH, con lo que actúa probablemente sobre el sensor del calcio (véase más adelante en este capítulo); este efecto puede producir concentraciones de PTH elevadas e hipercalcemia consecuente en individuos normales por lo demás. Por fortuna, existen medicamentos alternativos para la enfermedad psiquiátrica subyacente. No debe recomendarse la resección quirúrgica de las paratiroides a menos que la hipercalcemia y las concentraciones elevadas de PTH persistan después de haberse interrumpido la administración de litio.

Trastornos genéticos que producen síndromes de tipo hiperparatiroideo

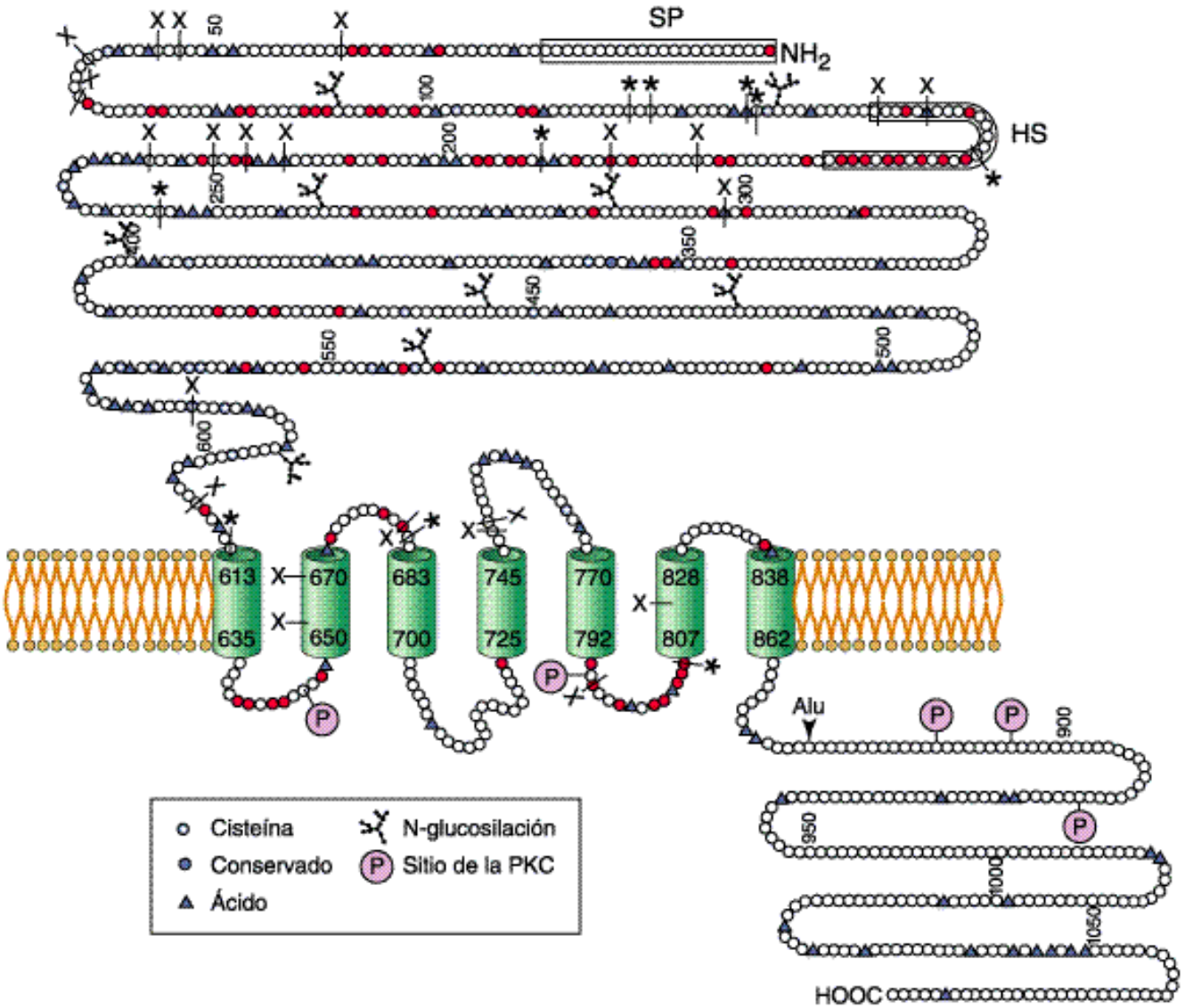
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH)

La FHH (llamada también *hipercalcemia familiar benigna*) se hereda como rasgo autosómico dominante. Los individuos afectados se descubren por la presencia de hipercalcemia asintomática. Este trastorno y la enfermedad de Jansen (que se estudia más adelante) son variedades de hiperparatiroidismo. La FHH consiste en una secreción excesiva de hormona paratiroidea, mientras que la enfermedad de Jansen se caracteriza por actividad biológica excesiva del receptor de la hormona paratiroidea en los órganos efectores. Sin embargo, ninguno de estos trastornos es un trastorno primario del crecimiento de las glándulas paratiroides.

Ahora ya se conoce la fisiopatología de la FHH. El defecto primario es un estímulo anormal del calcio sérico sobre las paratiroides y el túbulo renal, que ocasiona secreción inadecuada de hormona paratiroidea y reabsorción excesiva de calcio en el riñón. El sensor del calcio es un miembro de la tercera familia de GPCR (tipo C o III). El receptor responde a las concentraciones de calcio en el líquido extracelular y suprime la secreción de PTH mediante una señal de segundo mensajero, lo que proporciona un mecanismo de regulación de retroalimentación negativa a la secreción de PTH. En pacientes con FHH se han identificado muchas mutaciones puntuales distintas en el receptor sensible al calcio (fig. 332-4). Estas mutaciones disminuyen la capacidad del sensor para fijar el calcio y los receptores mutantes funcionan como si los límites del calcio sérico estuvieran bajos; se produce secreción excesiva de hormona paratiroidea procedente de una glándula que,

por lo demás, es normal. Aproximadamente, dos tercios de los pacientes con FHH presentan mutaciones en la región del gen que codifica la proteína. El tercio restante de las familias pueden tener mutaciones en el gen promotor o presentar mecanismos desconocidos en otras regiones del genoma identificadas mediante estudios de cartografía (p. ej., en el cromosoma 19).

FIGURA 332-4.



Mutaciones en el receptor sensor del calcio. El dominio extracelular fija calcio, lo que tiene como consecuencia cambios de la configuración que estimulan a la activación acoplada con Gq de la fosfolipasa C y supresión de la PTH. Las alteraciones de la secuencia (X) identificadas producen pérdida de la función y supresión inadecuada de la excreción de hormona paratiroidea y, por este motivo, hipercalcemia leve (FHH); *, mutación de ganancia de la función que produce hipocalcemia; ●, residuos conservados; ▲, residuos ácidos. (Con autorización de *EM Brown et al: J Nutr 125:1965S, 1995.*)

Antes que se conociera la fisiopatología, había muchos indicios clínicos que permitían distinguir la FHH del hiperparatiroidismo primario. La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario experimentan reabsorción renal del calcio <99%, y en la mayoría de los pacientes con FHH dicha reabsorción supera 99%. La hipercalcemia de la FHH suele encontrarse en los familiares afectados en el primer decenio de la vida, mientras que la hipercalcemia es rara en pacientes con hiperparatiroidismo primario y en los síndromes MEN de personas menores de 10 años. En la FHH puede haber concentraciones altas de PTH, pero tales cifras suelen ser normales o más bajas para el mismo grado de elevación del calcio que en pacientes con hiperparatiroidismo primario. La cirugía de las paratiroides dio lugar en algunos pacientes a hipoparatiroidismo permanente, a pesar de lo cual se mantuvo la hipercalciuria; por tanto, la hipocalciuria no depende de la PTH (ahora sabemos que se debe al sensor anormal del calcio situado en el riñón).

Los pacientes con FHH manifiestan pocos síntomas o signos clínicos y no padecen otras alteraciones endocrinas. La mayoría de los pacientes se descubren al someter a la familia a pruebas de detección sistemática después de que a un miembro de la misma se le haya detectado hipercalcemia. En pacientes que se han operado de forma inadvertida, las paratiroides tienen un aspecto normal o moderadamente hiperplásico. La cirugía de las paratiroides no es un tratamiento adecuado, y a la vista de la falta de síntomas secundarios a hipercalcemia, tampoco hace falta ningún tratamiento médico para bajar el calcio. Se están investigando los calcimiméticos que se unen al sensor del calcio y elevan el punto de ajuste.

Una llamativa excepción a la regla contra la cirugía de las paratiroides en este síndrome es la aparición, habitualmente en matrimonios consanguíneos (a causa de la rareza de la mutación del gen), de un estado homocigoto o heterocigoto compuesto, que producen pérdida completa de la función del sensor de calcio. En este caso se produce una grave hipercalcemia neonatal, que exige realizar paratiroidectomía total.

Enfermedad de Jansen

Las mutaciones del receptor PTH1R se han identificado como las causantes de este raro síndrome

autosómico dominante (fig. 332-4). Dado que las mutaciones producen una función constitutiva del receptor, una copia anormal del receptor mutante es suficiente para causar la enfermedad, lo que implica su patrón dominante de herencia. El trastorno produce enanismo de miembros cortos a causa de una regulación anormal de la placa de crecimiento óseo. En la vida adulta se producen numerosas anomalías en el hueso, como múltiples áreas de resorción que recuerdan a las del hiperparatiroidismo grave. Normalmente se observan hipercalcemia e hipofosfatemia con niveles bajos o indetectables de PTH. La patogenia se ha confirmado mediante experimentos transgénicos, en los que la expresión diana del receptor mutante de la placa de crecimiento emula varias de las características de la enfermedad.

Hipercalcemia del cáncer

Síndromes clínicos y mecanismo de la hipercalcemia

La hipercalcemia por cáncer es frecuente (se observa en 10 a 15% de algunos tumores, como el carcinoma de pulmón), suele ser intensa y difícil de tratar, confusa en cuanto a su etiología, y a veces difícil de distinguir del hiperparatiroidismo primario. La neoplasia maligna suele ser evidente clínicamente, pero en ocasiones la hipercalcemia se debe a un tumor oculto. Tradicionalmente se creía que la hipercalcemia del cáncer era causada por la invasión y destrucción del hueso por las células del tumor; ahora se conocen muchos casos secundarios a la elaboración por las células cancerosas de mediadores tumorales de la hipercalcemia. En la mayor parte de los casos de tumores sólidos que causan hipercalcemia el agente humoral causante es un péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

Para predecir la hipercalcemia es más importante la naturaleza histológica del tumor que la extensión de las metástasis óseas. El carcinoma de células pequeñas (en avena) y el adenocarcinoma de pulmón raras veces producen hipercalcemia, a pesar de ser los tumores que más a menudo se asocian a metástasis óseas. En cambio, hasta 10% de los pacientes con carcinoma escamoso del pulmón tienen hipercalcemia. El estudio histológico de los sitios del esqueleto afectados por un cáncer de pulmón, así como de las zonas de invasión tumoral a distancia, demuestran la existencia de remodelado óseo, con actividad osteoclástica y osteoblástica.

En la hipercalcemia del cáncer intervienen al menos dos mecanismos. Muchos tumores sólidos que se asocian a hipercalcemia, especialmente los tumores renales y epidermoides, producen y secretan PTHrP que aumenta

la resorción ósea y originan hipercalcemia a través de efectos generalizados sobre el esqueleto. Otras veces hay invasión directa de la médula ósea como ocurre en neoplasias hematológicas: leucemias, linfomas y mieloma múltiple. Las linfocinas y citocinas elaboradas por las células implicadas en la respuesta de la médula ósea a los tumores favorecen la resorción ósea a través de la destrucción local del hueso. Los análisis clínicos, las pruebas *in vitro* o el aislamiento químico han servido para implicar a varias hormonas, análogos hormonales, citocinas y factores del crecimiento. En la actualidad parece que el factor etiológico producido por los linfocitos normales activados y por las células de los mielomas y linfomas, y llamado *factor activador de los osteoclastos*, representa la acción biológica de algunas citocinas diferentes, que probablemente son la interleucina 1 y la linfotoxina o factor de necrosis tumoral. En algunos linfomas, de manera particular los de células B, opera un tercer mecanismo causado por aumento de la concentración sanguínea de $1,25(OH)_2D$, que al parecer es producida por los linfocitos.

El mecanismo más frecuente, que suele denominarse *hipercalcemia humoral del cáncer*, en ciertos casos de tumores sólidos (cánceres de pulmón y riñón en particular) no hay metástasis óseas, éstas son mínimas o incluso imperceptibles, las masas cancerosas secretan PTHrP que se puede medir mediante inmunoanálisis. La secreción del factor parecido a la PTH (PTHrP) por los tumores activa al PTH1R, lo que da por resultado una fisiopatología que se parece mucho al hiperparatiroidismo. El cuadro clínico se asemeja al hiperparatiroidismo primario (la hipercalcemia se acompaña de hipofosfatiemia), y la eliminación o la regresión del tumor primario se caracteriza por desaparición de la hipercalcemia.

Al igual que en el hiperparatiroidismo, muchos pacientes con hipercalcemia humoral por cáncer presentan excreción urinaria elevada de AMP cíclico nefrógeno, hipofosfatiemia y mayor eliminación del fosfato urinario. Sin embargo, en la hipercalcemia por cáncer, hay niveles indetectables o muy disminuidos de la PTH inmunorreactiva, lo que facilita el diagnóstico diferencial. Existen otras manifestaciones distintas de las del verdadero hiperparatiroidismo. Así, los pacientes pueden tener una eliminación renal del calcio alta en lugar de baja (con respecto al calcio sérico, a diferencia de la elevación esperada del hiperparatiroidismo verdadero) y niveles bajos a normales de $1,25(OH)_2D$. El motivo de que el síndrome humoral se distinga del hiperparatiroidismo por estos parámetros no se conoce con claridad, ya que las acciones biológicas de la PTH y del PTHrP probablemente tienen lugar a través del mismo receptor. Otras citocinas elaboradas por los tumores malignos pueden ser causantes de estas variaciones del hiperparatiroidismo. En algunos pacientes

con hipercalcemia humoral la resorción por los osteoclastos no se acompaña de una respuesta osteoblástica o formadora de hueso, lo que implica inhibición del acoplamiento normal de formación y resorción ósea. De este modo, es posible que en un paciente particular la hipercalcemia esté determinada por la interacción de más de una sustancia.

Se han desarrollado diferentes métodos analíticos (anticuerpo único o doble, diferentes epítopos) para detectar el PTHrP. La mayor parte de los datos indican la existencia de niveles circulantes indetectables (o bajos) en personas normales, elevados en muchos pacientes cancerosos con el síndrome humoral, y altos también en la leche de la mujer. Los mecanismos etiológicos de la hipercalcemia del cáncer pueden ser múltiples en el mismo paciente. Por ejemplo, en el cáncer de mama (con metástasis óseas) y en un tipo peculiar de leucemia o linfoma de células T que es iniciado por el virus linfotrópico de las células T humanas tipo I, la hipercalcemia está producida directamente por la lisis local del hueso, así como por mecanismos humorales que implican exceso de producción del péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

Problemas diagnósticos

Las concentraciones de PTH medidas con la técnica de anticuerpos dobles son indetectables o sumamente bajas en la hipercalcemia tumoral, como cabría esperar al estar mediada la hipercalcemia por algún factor distinto de la PTH (la hipercalcemia inhibe normalmente las paratiroides). En un paciente con síntomas mínimos remitido por hipercalcemia, una PTH indetectable o baja debe hacer pensar en un cáncer oculto.

De ordinario, el diagnóstico de la hipercalcemia por cáncer no es difícil porque cuando se detecta la hipercalcemia hay manifestaciones destacadas del tumor. Efectivamente, la hipercalcemia puede advertirse casualmente mientras se estudia a un paciente con una neoplasia maligna o sospechoso de padecerla. La sospecha clínica de que la causa de una hipercalcemia es un cáncer se afianza cuando existen síntomas asociados a la neoplasia, como pérdida de peso, fatiga, debilidad muscular y erupciones cutáneas inexplicables, o cuando aparecen algunos síntomas que son específicos de un determinado tumor. Los tumores epidermoides son los que más a menudo se asocian a hipercalcemia, especialmente los tumores de pulmón, riñón, cabeza y cuello y aparato urogenital. Cuando no existen indicios clínicos evidentes, el examen radiológico puede centrarse en esas áreas. Para detectar las metástasis osteolíticas es eficaz la gammagrafía con bisfosfonatos marcados con tecnecio; su sensibilidad es elevada, aunque la especificidad es baja; los resultados deben confirmarse con los estudios radiológicos convencionales para adquirir la certeza de que las zonas de aumento de la captación

se deben a las propias metástasis osteolíticas. Las biopsias de médula ósea son útiles en pacientes con anemia o con frotis de sangre periférica anormales.

Tratamiento

El tratamiento de la hipercalcemia del cáncer tiene como objetivo mantener a raya el tumor, pues al disminuir la masa tumoral suele corregirse la hipercalcemia. Si el paciente presenta hipercalcemia intensa pero hay grandes posibilidades de que el tratamiento antitumoral sea eficaz, las medidas para corregir la hipercalcemia deben ser enérgicas mientras se esperan resultados del tratamiento definitivo. Por otro lado, si la hipercalcemia aparece en estadios tardíos de un tumor que es resistente al tratamiento, la corrección de ésta debe hacerse con prudencia, ya que las concentraciones altas de calcio pueden tener un ligero efecto sedante. Los tratamientos habituales de la hipercalcemia (que se estudian más adelante en este capítulo) se pueden aplicar a pacientes con cáncer.

Hipercalcemia relacionada con vitamina D

La hipercalcemia producida por la vitamina D puede deberse a ingestión excesiva de vitamina D o al metabolismo anormal de la misma. El metabolismo anormal de la vitamina suele ser adquirido y está asociado a alguna enfermedad granulomatosa extensa. El metabolismo de la vitamina D está regulado minuciosamente, en particular la actividad de la 1□-hidroxilasa renal causante de la producción de $1,25(OH)_2D$ (cap. 331). La regulación de la 1□-hidroxilasa y la inhibición del mecanismo de retroactivación normal por acción de la $1,25(OH)_2D$ es aparentemente menos activo en lactantes que en adultos y funciona poco o nada en sitios ajenos al túbulo renal; estos fenómenos explican la aparición de hipercalcemia secundaria a la producción excesiva de $1,25(OH)_2D_3$ en los lactantes con síndrome de Williams (véase más adelante en este capítulo) y en adultos con sarcoidosis o linfomas.

Intoxicación por vitamina D

Se necesita una ingestión prolongada de cantidades que superen en 50 a 100 veces las necesidades normales de vitamina D (más de 50 000 a 100 000 U/día) para que los individuos sanos presenten hipercalcemia. Ahora se recomienda un límite superior de ingestión diaria de 2 000 U/día (50 μg/día) a causa del riesgo de los posibles efectos tóxicos que produce la acumulación de dosis suprafisiológicas. El exceso de vitamina D incrementa

la absorción intestinal de calcio y, si es grave, también aumenta la resorción ósea.

La hipercalcemia en la intoxicación por vitamina D se debe a una acción biológica excesiva de la vitamina, quizá como consecuencia del incremento de las concentraciones del 25(OH)D del metabolito activo habitual 1,25(OH)$_2$D (que con frecuencia no está elevado en la intoxicación por vitamina D). La 25(OH)D posee actividad biológica evidente, aunque escasa, sobre el intestino y el hueso. La producción de 25(OH)D no está regulada tan rígidamente como la de 1,25(OH)$_2$D. Por eso, las concentraciones de 25(OH)D se elevan varias veces por encima de los valores normales en pacientes que toman vitamina D en dosis excesivas.

El diagnóstico se obtiene demostrando niveles de 25(OH)D >100 ng/ml. La hipercalcemia suele corregirse disminuyendo la ingestión de calcio y manteniendo una hidratación adecuada. Estas medidas, más la interrupción de la vitamina D, consiguen habitualmente que desaparezca la hipercalcemia. Sin embargo, las reservas de vitamina D en la grasa corporal pueden ser considerables, y por ese motivo la intoxicación por vitamina D puede persistir incluso durante unas semanas después de interrumpir su ingestión. Estos pacientes responden a los glucocorticoides, los cuales en dosis de 100 mg/día de hidrocortisona o su equivalente suelen normalizar las concentraciones de la calcemia al cabo de unos días; una intoxicación grave puede exigir un tratamiento intensivo.

Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas

En pacientes con sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, como la tuberculosis y las infecciones por hongos, la 1,25(OH)$_2$D es sintetizada por los macrófagos u otras células que se encuentran en los granulomas. De hecho, se han reportado concentraciones elevadas de 1,25(OH)$_2$D en pacientes anéfricos con sarcoidosis e hipercalcemia. Los macrófagos extraídos del tejido granulomatoso convierten con gran rapidez la 25(OH)D en 1,25(OH)$_2$D. En pacientes con sarcoidosis existe una correlación positiva entre las concentraciones de 25(OH)D (paralelamente a la ingestión de vitamina D) y las concentraciones de 1,25(OH)$_2$D circulante, mientras que normalmente no se eleva la 1,25(OH)$_2$D cuando aumentan las concentraciones de 25(OH)D debido a los numerosos controles de retroalimentación que actúan sobre la 1□-hidroxilasa (cap. 331). En estos pacientes no interviene la regulación habitual de la producción de metabolitos activos por acción del calcio o de la PTH; la hipercalcemia no disminuye las concentraciones sanguíneas de 1,25(OH)$_2$D en pacientes con sarcoidosis. En la sarcoidosis también puede estar disminuida la eliminación de la 1,25(OH)$_2$D de la sangre. Las concentraciones

de PTH son habitualmente bajas y las de $1,25(OH)_2D$ suelen estar elevadas, aunque en algunos pacientes pueden coexistir el hiperparatiroidismo y la sarcoidosis.

El tratamiento de la hipercalcemia incluye evitar la exposición excesiva a la luz solar y disminución de la ingestión de calcio y vitamina D. Sin embargo, es de suponer que la sensibilidad anormal a la vitamina D y la regulación anormal de la síntesis de la $1,25(OH)_2D$ persistan mientras la enfermedad se mantiene en actividad. Los glucocorticoides en dosis equivalentes a 100 mg/día o menos de hidrocortisona suelen ser suficientes para combatir la hipercalcemia. Parecen actuar bloqueando la producción excesiva de $1,25(OH)_2D$, así como la respuesta a ésta en los órganos efectores.

Hipercalcemia idiopática infantil

Este raro trastorno denominado también *síndrome de Williams* es un trastorno autosómico dominante en el que existen numerosos defectos congénitos del desarrollo, como estenosis aórtica supravalvular, retraso mental y cara de duende, que se asocian a hipercalcemia causada por sensibilidad anormal a la vitamina D. Este trastorno se diagnosticó por primera vez en Inglaterra después de enriquecer la leche con vitamina D. Hay niveles de $1,25(OH)_2D$ elevados, que oscilan entre 46 y 120 nmol/L (150 a 500 pg/ml). No se conoce bien el mecanismo causante de la sensibilidad anormal a la vitamina D, ni de la elevación de las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ circulantes. Hay estudios que sugieren que en la patogenia podrían intervenir mutaciones que afecten al locus de la elastina y quizá también a otros genes del cromosoma 7.

Hipercalcemia asociada a recambio óseo elevado

Hipertiroidismo

Cerca de 20% de los pacientes hipertiroideos tienen concentraciones séricas de calcio en el límite normal superior o ligeramente elevadas; la hipercalciuria es todavía más frecuente. La hipercalcemia se debe a aumento del recambio óseo, con predominio de la resorción sobre la formación de hueso. No es frecuente que el calcio se eleve mucho, pero si lo hace se debe sospechar alguna enfermedad concomitante como el hiperparatiroidismo. En general el diagnóstico es fácil, pero en ocasiones los signos de hipertiroidismo permanecen ocultos, especialmente en los ancianos (cap. 320). La hipercalcemia se corrige al tratar el hipertiroidismo.

Inmovilización

La inmovilización es una causa rara de hipercalcemia en adultos que no padecen otra enfermedad, pero puede haber hipercalcemia en los niños y adolescentes, especialmente si sufren una lesión de la médula espinal con paraplejía o tetraplejía. Al reanudar la ambulación, la hipercalcemia de los niños suele corregirse.

El mecanismo parece consistir en una desproporción entre la formación y resorción óseas. Los voluntarios normales que hacen reposo prolongado en cama pueden presentar hipercalciuria y mayor resorción del calcio óseo aunque no suele haber hipercalcemia. Si se inmoviliza a un adulto que padece un trastorno con recambio óseo elevado, como enfermedad de Paget, también puede aparecer hipercalcemia.

Tiazidas

El tratamiento con benzotiadiazinas (tiazidas) puede causar hipercalcemia en pacientes con recambio óseo elevado, como sucede en los pacientes con hipoparatiroidismo que se tratan con dosis altas de vitamina D. Clásicamente, las tiazidas agravaban la hipercalcemia del hiperparatiroidismo primario, pero esto mismo puede ocurrir también en otros estados de recambio óseo elevado. El mecanismo de acción de las tiazidas es complicado. El tratamiento prolongado con tiazidas produce disminución del calcio en orina; esta acción hipocalciúrica parece ser consecuencia de la mayor reabsorción del sodio y el calcio en el túbulo contorneado proximal secundaria al agotamiento del sodio. Parte de esta acción renal obedece al incremento de la acción de la PTH y es más marcada en individuos que mantienen íntegra la secreción paratiroidea. Sin embargo, si se restringe la ingestión de sodio, las tiazidas producen hipocalciuria en pacientes con hipoparatiroidismo que toman tratamiento sustitutivo con dosis altas de vitamina D y calcio por vía oral. En esto se funda el empleo de las tiazidas como tratamiento coadyuvante en pacientes hipoparatiroideos, como se verá mas adelante. Cuando se administran tiazidas a las personas sanas se observa elevación transitoria del calcio en sangre (generalmente dentro de los límites altos de la normalidad), pero que vuelve a las concentraciones previas cuando la administración prosigue durante una semana o más. Si el metabolismo del calcio y del hueso y la función hormonal son normales se produce reajuste de los controles y esto contrarresta la acción hipercalcemiante de las tiazidas. Pero los mecanismos homeostáticos son ineficaces si existe hiperparatiroidismo o aumento del recambio óseo de algún otro origen. Los efectos anormales de las tiazidas sobre el metabolismo del calcio desaparecen unos días después de suspender el fármaco.

Intoxicación por vitamina A

La intoxicación por vitamina A es una causa rara de hipercalcemia; gran parte de los casos se deben a caprichos alimentarios (cap. 61). Las concentraciones de calcio pueden elevarse hasta alcanzar cifras de 3 a 3.5 mmol/L (12 a 14 mg/100 ml) después de tomar 50 000 a 100 000 U diarias de vitamina A (10 a 20 veces más que las necesidades mínimas diarias). Las manifestaciones típicas de la hipercalcemia intensa son fatiga, anorexia y, en algunos casos, dolores osteomusculares intensos. Se supone que el aporte excesivo de vitamina A aumenta la resorción ósea.

El diagnóstico se puede establecer por la historia y al medir las concentraciones séricas de vitamina A. En ocasiones, las radiografías óseas revelan la presencia de calcificaciones periósticas, sobre todo en las manos. Al suspender la vitamina suele desaparecer rápidamente la hipercalcemia y retroceder las alteraciones esqueléticas. Al igual que en la intoxicación por vitamina D, con la administración de 100 mg/día de hidrocortisona o su equivalente se obtiene una rápida normalización de la calcemia.

Hipercalcemia asociada a insuficiencia renal

Hiperparatiroidismo secundario grave

El hiperparatiroidismo secundario aparece cuando la resistencia parcial a los efectos metabólicos de la hormona ocasiona una producción excesiva de PTH. La hiperplasia de las paratiroides se produce porque la resistencia a niveles normales de la hormona causa hipocalcemia, y ésta es un estímulo para que las paratiroides aumenten de tamaño.

El hiperparatiroidismo secundario aparece no sólo en pacientes con insuficiencia renal, sino también en los que presentan osteomalacia por múltiples causas (cap. 331), incluidos el déficit de vitamina D y seudohipoparatiroidismo (respuesta insuficiente del receptor a la PTH). Al parecer, la hipocalcemia es el común denominador del hiperparatiroidismo secundario. El hiperparatiroidismo primario y secundario pueden distinguirse conceptualmente porque, en el primer caso, el crecimiento de las paratiroides es autónomo (y supuestamente irreversible), mientras que en el hiperparatiroidismo secundario, el crecimiento de las glándulas es de carácter compensador (y supuestamente reversible). En efecto, en pacientes que siguen tratamiento médico para contrarrestar la resistencia a la PTH (calcio y vitamina D en la osteomalacia), se observa en cuestión de semanas que desaparece el patrón de secreción anormal, tal vez por involución de la masa de las paratiroides hasta recuperar su tamaño normal.

Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario pueden experimentar dolores óseos, calcificaciones ectópicas y prurito. La osteopatía de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal suele denominarse *osteodistrofia renal.* Al mismo tiempo puede haber osteomalacia (por déficit de calcio y vitamina D) u osteítis fibrosa quística (por acción excesiva de la PTH sobre el hueso).

En pacientes con insuficiencia renal tratados con diálisis prolongadas se observan otros dos trastornos esqueléticos. El depósito de aluminio (véase más adelante en este capítulo), que se acompaña de un cuadro parecido a la osteomalacia, y otra entidad caracterizada por un recambio óseo bajo que se denomina osteopatía "aplásica" o "adinámica"; las concentraciones de la PTH son inferiores a las que existen en el hiperparatiroidismo secundario habitual. Se cree que este trastorno es producido, al menos en parte, por la excesiva supresión de la PTH, que puede ser incluso mayor que la que se apreciaba antes, dado que, como ya se ha dicho, el inmunoanálisis de la PTH de la mayoría de los sistemas comercializados para medirla detecta una parte de la hormona sin actividad biológica porque no tiene la longitud completa (véase más adelante en este capítulo).

Tratamiento

El tratamiento médico que se emplea para contrarrestar el hiperparatiroidismo secundario consiste en reducir el fosfato sanguíneo excesivo mediante la restricción del consumo de fosfatos, el uso de antiácidos no absorbibles y la administración cuidadosa y selectiva de calcitriol (0.25 a 2.0 μg/día); es mejor el carbonato cálcico que los antiácidos con aluminio para evitar una intoxicación por aluminio. El uso intravenoso de calcitriol, que a veces se administra en varias emboladas por semana, ayuda a controlar el hiperparatiroidismo secundario. El tratamiento médico intensivo cuidadoso, con frecuencia (aunque no siempre) corrige el hiperparatiroidismo y todos sus síntomas y manifestaciones.

Unos cuantos pacientes presentan manifestaciones graves de hiperparatiroidismo secundario, como hipercalcemia, prurito, calcificaciones de partes blandas y dolores óseos a pesar de las enérgicas medidas dirigidas a suprimir el hiperparatiroidismo. La hipersecreción de PTH que ya no responde al tratamiento médico, un estado de hiperparatiroidismo grave de pacientes con insuficiencia renal que requiere la cirugía de las paratiroides ha sido denominado *hiperparatiroidismo terciario.* Con base en los estudios genéticos de las muestras de estos pacientes, sabemos que la aparición de una función paratiroidea autónoma se debe al

sobrecrecimiento monoclonal de una o más glándulas previamente hiperplásicas. La reacción adaptativa se ha convertido en un aspecto contribuyente independiente a la enfermedad; esto parece poner de relieve la importancia de la asistencia médica óptima para reducir la reacción proliferativa de las células paratiroideas que permite el cambio genético irreversible.

Intoxicación por aluminio

La intoxicación por aluminio y la frecuente hipercalcemia como complicación del tratamiento médico puede aparecer en pacientes sometidos a diálisis crónica; sus manifestaciones consisten en demencia aguda y resistente al tratamiento y osteomalacia grave. Puede haber dolores óseos, numerosas fracturas, especialmente de costillas y pelvis, que no consolidan, y miopatía proximal. Cuando estos pacientes se tratan con vitamina D o calcitriol aparece hipercalcemia, a causa de la menor capacidad de respuesta del esqueleto. El aluminio se encuentra en los puntos de mineralización osteoide, la actividad osteoblástica es mínima y está disminuida la incorporación del calcio al esqueleto. La prevención se consigue al evitar el exceso de aluminio en los líquidos de la diálisis; el tratamiento consiste en movilizar el aluminio por medio del empleo de desferoxamina, un quelante (cap. 339).

Síndrome de leche y alcalinos

Este trastorno se debe a la ingestión excesiva de calcio y antiácidos absorbibles, como la leche o el carbonato de calcio, y es menos frecuente desde que existen antiácidos no absorbibles y otros fármacos eficaces para tratar la enfermedad ulceropéptica. Sin embargo, el incremento del empleo del carbonato cálcico para el tratamiento de la osteoporosis ha hecho que reaparezca el síndrome. Se han descrito diversas presentaciones clínicas (agudas, subagudas y crónicas), propias todas ellas de hipercalcemia, alcalosis e insuficiencia renal. La forma crónica de la enfermedad, denominada *síndrome de Burnett* se asocia con una lesión renal irreversible. El síndrome agudo desaparece si se interrumpe el aporte excesivo de calcio y alcalinos absorbibles.

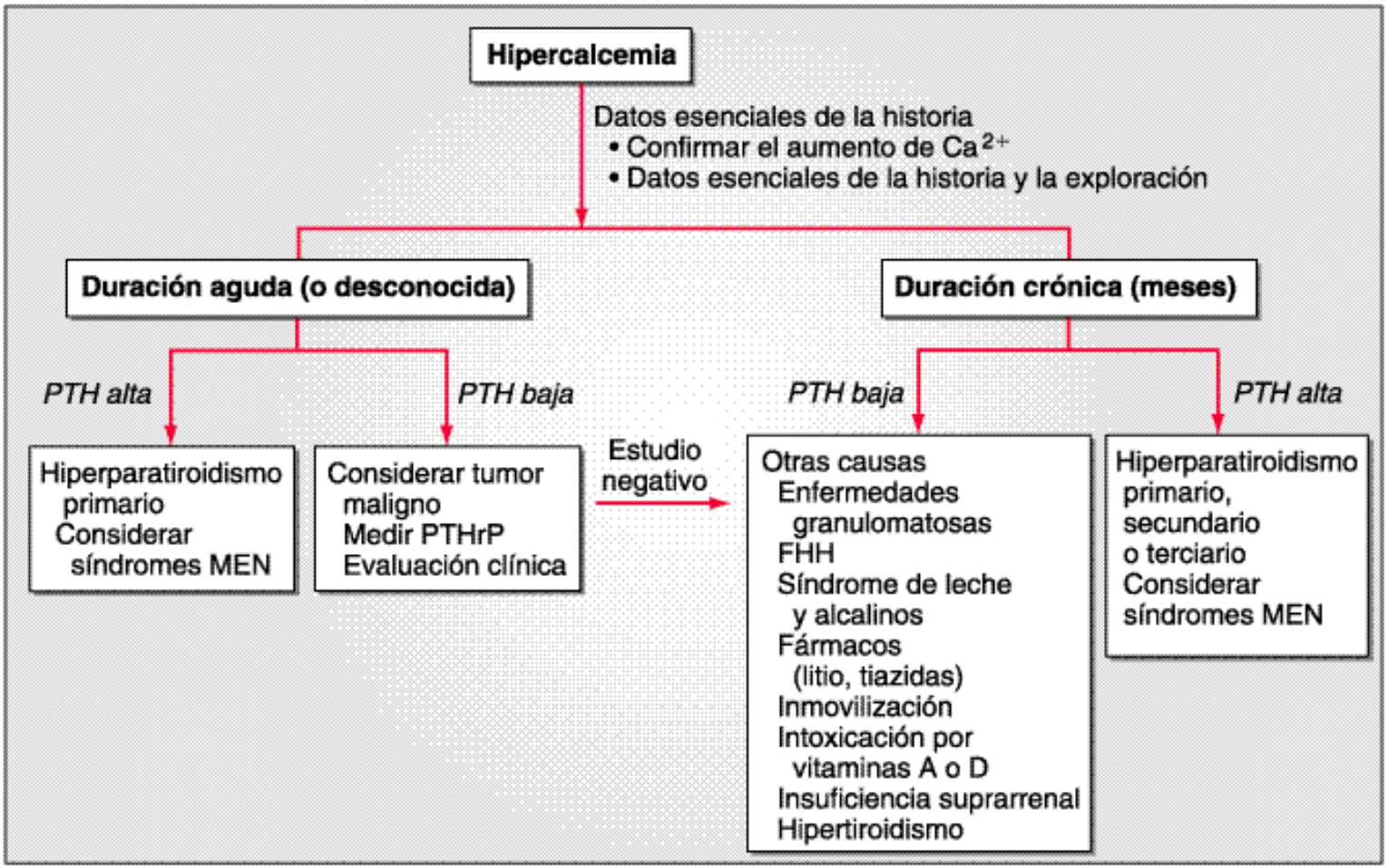
En la patogenia debe ser importante la predisposición individual, pues hay muchos pacientes que se tratan con carbonato cálcico y no padecen este síndrome. Una variable es la absorción fraccionada de calcio, que depende de la cantidad de calcio ingerida. Algunas personas absorben gran cantidad de calcio incluso al tomar diariamente cantidades tan altas como 2 g o más de calcio elemental, en lugar de tener una absorción baja cuando ingiere mucho calcio, como ocurre en la mayoría de las personas sanas. Se sostiene que la ligera hipercalcemia que aparece después de las comidas en esos pacientes favorece la aparición de alcalosis.

El desarrollo de la hipercalcemia causa una mayor excreción de sodio y cierta pérdida del agua corporal total. Estos fenómenos y quizá también cierta inhibición de la secreción endógena de PTH causada por ligera hipercalcemia producen aumento de la reabsorción de bicarbonato y alcalosis mientras prosigue la ingestión de carbonato cálcico. La alcalosis por sí sola incrementa selectivamente la reabsorción de calcio en la nefrona distal y, de esa manera, agrava la hipercalcemia. El ciclo de hipercalcemia leve → retención de bicarbonato → alcalosis → retención renal de calcio → hipercalcemia intensa, se perpetúa y agrava la hipercalcemia y alcalosis mientras continúa la ingestión de calcio y de alcalinos absorbibles.

Diagnóstico diferencial: pruebas especiales

Para hacer el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia lo mejor es atender a los criterios clínicos, pero el radioinmunoanálisis de la PTH sirve para distinguir las causas principales (fig. 332-5). Las manifestaciones clínicas que merecen subrayarse son la existencia o ausencia de síntomas o signos de la enfermedad y los indicios de cronicidad. Si se excluye la fatiga o la depresión, más de 90% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan *hipercalcemia asintomática*; en la hipercalcemia asociada al cáncer suele haber síntomas propios de la neoplasia maligna. No pasan de 10% los casos de hipercalcemia secundaria que son ajenos al hiperparatiroidismo y al cáncer, y algunos trastornos que no dependen de las paratiroides se acompañan de manifestaciones claras como insuficiencia renal.

FIGURA 332-5.

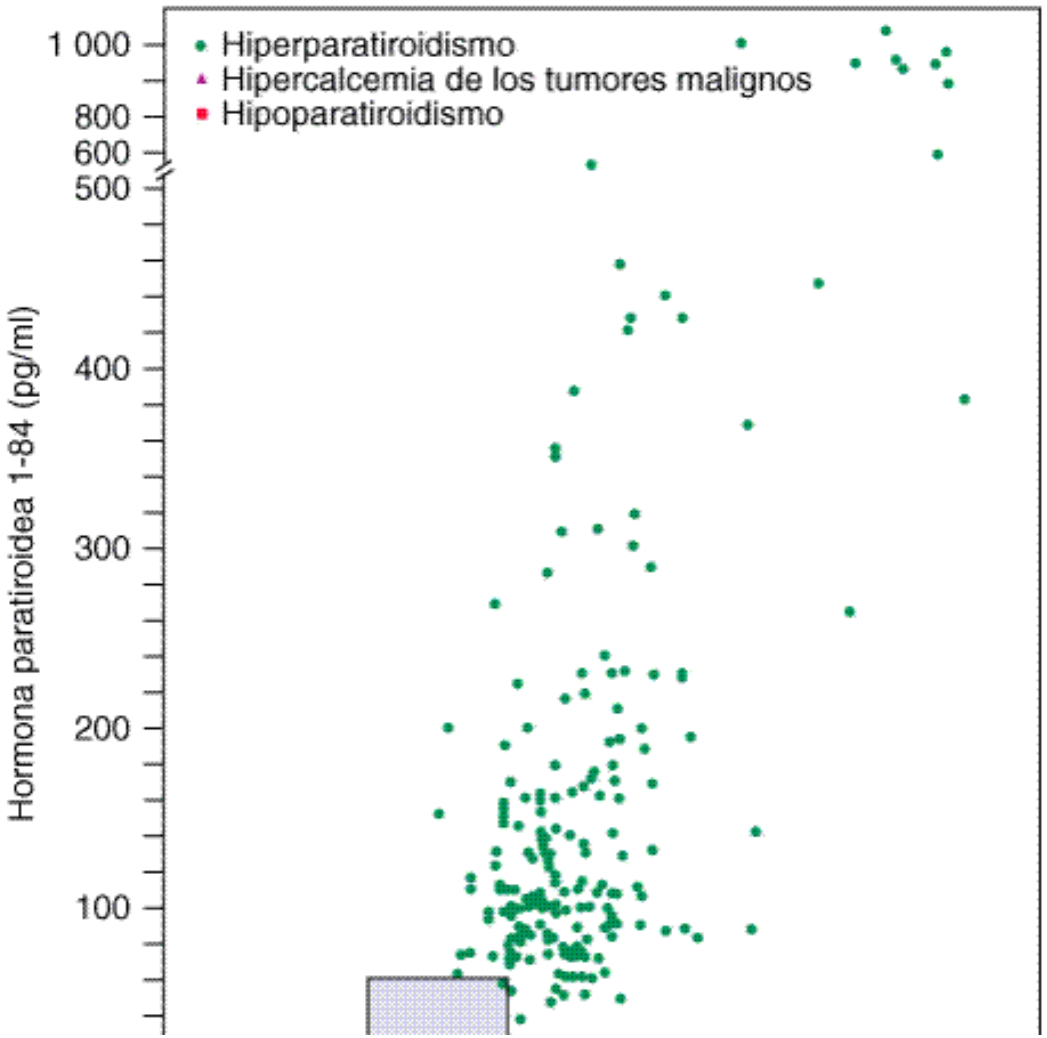


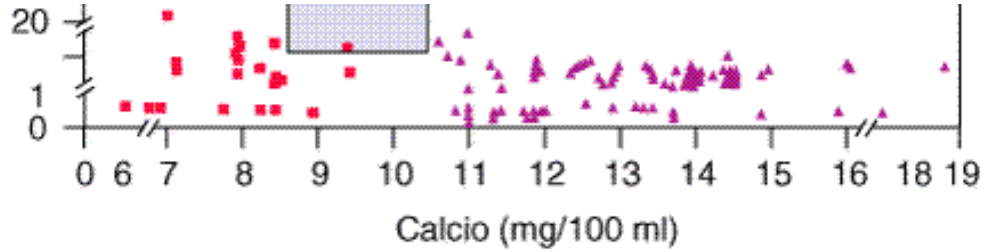
Algoritmo para el estudio de un paciente con hipercalcemia. Véanse los detalles en el texto. FHH, hipercalcemia hipercalciúrica familiar; MEN, neoplasia endocrina múltiple; PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

El hiperparatiroidismo es el diagnóstico más probable en los pacientes con *hipercalcemia crónica.* Si la hipercalcemia se ha manifestado durante más de un año se puede excluir a un cáncer como trastorno causal. Un dato llamativo de la hipercalcemia asociada a un trastorno maligno es su rapidez evolutiva, pues los signos y síntomas de la neoplasia subyacente se manifiestan en los meses que siguen al hallazgo de la hipercalcemia. Aunque los aspectos clínicos son útiles para diagnosticar correctamente la causa de una hipercalcemia, las pruebas de laboratorio son esenciales para establecer el diagnóstico definitivo.

de hipercalcemia, ya que en el primer caso hay concentraciones altas de PTH a pesar de la hipercalcemia, mientras que los pacientes con cáncer y otras causas de hipercalcemia (salvo los trastornos mediados por la PTH, como la hipercalcemia inducida por el litio) tienen concentraciones hormonales subnormales o indetectables. Los análisis basados en el método del doble anticuerpo para la detección de PTH tienen una sensibilidad (especialmente si se estudia simultáneamente el calcio en suero) y especificidad muy altas para el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario (fig. 332-6).

FIGURA 332-6.





Niveles de hormona paratiroidea inmunorreactiva (PTH) detectados en pacientes con hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia de los trastornos malignos e hipoparatiroidismo. El recuadro corresponde a los límites superior y normal del calcio en sangre, de la PTH inmunorreactiva, o de ambos. (De *SR Nussbaum, JT Potts, Jr,* en *L DeGroot, JL Jameson [eds]: Endocrinology, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001,* con autorización.)

En resumen, las concentraciones de la PTH están elevadas en más del 90% de las causas de hipercalcemia relacionadas con las paratiroides, son bajas o indetectables en la hipercalcemia relacionada con cáncer, y normales o indetectables en las causas de hipercalcemia relacionadas con vitamina D y con un recambio óseo elevado. Dada la especificidad del inmunoanálisis de la PTH y la elevada frecuencia del hiperparatiroidismo en pacientes con hipercalcemia, está indicado medir la PTH en todos los pacientes hipercalcémicos salvo que haya un cáncer o un trastorno específico ajeno a las paratiroides. Los análisis de PTH positivos falsos son raros. Hay muy pocas publicaciones de producción ectópica de un exceso de PTH por parte de tumores no paratiroideos. Los inmunoanálisis de PTHrP son útiles para el diagnóstico de ciertos tipos de hipercalcemia asociada a tumores malignos. Aunque la FHH está relacionada con las paratiroides, la enfermedad debe enfocarse de forma distinta a los hiperparatiroidismos. Las características clínicas y la baja excreción urinaria de calcio pueden ayudar a hacer la distinción. Dado que tanto la incidencia de tumores malignos como la de hiperparatiroidismo aumentan con la edad, pueden coexistir como dos causas independientes de hipercalcemia.

Las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ están elevadas en muchos pacientes (pero no en todos) con hiperparatiroidismo primario. En otros trastornos asociados a hipercalcemia, las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ son bajas o, como mucho, normales. Como no todos los pacientes con hiperparatiroidismo tienen concentraciones elevadas de $1,25(OH)_2D$, y como no todos los enfermos hipercalcémicos sin hiperparatiroidismo tienen bajas concentraciones de $1,25(OH)_2D$, la prueba tiene escasa especificidad y no es rentable para el diagnóstico diferencial; la determinación de la $1,25(OH)_2D$ es decisiva para confirmar el origen

de la hipercalcemia en la sarcoidosis y en ciertos linfomas de células B.

En la figura 332-5 se muestra una estrategia de utilidad general. Si el paciente está *asintomático* y hay antecedentes de *cronicidad* de la hipercalcemia, es casi seguro que la causa es el hiperparatiroidismo. Si las concentraciones de PTH (que suelen medirse al menos dos veces) están elevadas, se confirma la impresión clínica y no se necesita ninguna otra valoración. Cuando el padecimiento es de corta duración o no hay datos sobre la duración de la hipercalcemia, hay que pensar en un *cáncer oculto*; si las concentraciones de PTH no son altas, entonces debe emprenderse un estudio concienzudo para buscar un cáncer, con radiografía de tórax, CT de tórax y abdomen y gammagrafía ósea. En estas situaciones pueden ser especialmente útiles los inmunoanálisis de PTHrP. Conviene prestar atención a los posibles indicios de un trastorno hematológico subyacente, como anemia, aumento de las globulinas plasmáticas o una inmunoelectroforesis sérica anormal; la gammagrafía ósea puede ser negativa en algunos pacientes con metástasis, así como en el mieloma múltiple. Finalmente, si un paciente con hipercalcemia crónica está asintomático pero no tiene concentraciones de PTH elevadas, y basándose en el cuadro clínico es poco probable que sufra un cáncer, se debe buscar alguna otra causa de hipercalcemia crónica, como una sarcoidosis oculta. La recopilación cuidadosa de los antecedentes de ingestión de complementos dietéticos y de consumo de fármacos puede sugerir intoxicación con vitamina D o vitamina A, o bien empleo de tiazidas.

Tratamiento

Estados hipercalcémicos

El tratamiento de la hipercalcemia varía en función de su gravedad (cuadro 332-4). La hipercalcemia leve, <3.0 mmol/L (12 mg/100 ml) se puede tratar sólo con hidratación. La que es más intensa [niveles de 3.2 a 3.7 mmol/L (13 a 15 mg/100 ml)] se debe tratar más intensivamente; por encima de este nivel, la hipercalcemia puede suponer una amenaza para la vida, y es necesario tomar medidas de urgencia. Con esta combinación de estrategias, en la mayoría de los pacientes se puede reducir la concentración del calcio sérico en 0.7 a 2.2 mmol/L (3 a 9 mg/100 ml) en 24 a 48 h, cantidad suficiente para aliviar los síntomas agudos, impedir la muerte por crisis hipercalcémica y conseguir una valoración diagnóstica. La segunda prioridad es el tratamiento del trastorno subyacente.

Cuadro 332-4. Aspectos del tratamiento de la hipercalcemia grave

Tratamiento	Inicio de la acción	Duración de la acción	Ventajas	Desventajas
TratamientoS DE MÁXIMA UTILIDAD				
Hidratación con solución salina	Horas	Durante la administración	Se necesita rehidratación invariablemente	Sobrecarga de volumen, descompensación cardíaca, vigilancia intensiva, trastorno electrolítico, incomodidad
Diuresis forzada; solución salina más diurético de asa	Horas	Durante el tratamiento	Acción rápida	
Bisfosfonatos				
De primera generación: Etidronato	1-2 días	5-7 días a las dosis empleadas	Primer bisfosfonato disponible; inicio intermedio de la acción	Menos eficaz que otros bisfosfonatos
De segunda generación: Pamidronato	1-2 días	10-14 días a semanas	Alta potencia; inicio intermedio de la acción	Fiebre en 20%, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
De tercera generación: Zolendronato	1-2 días	>3 semanas	Alta potencia; administración IV rápida; acción de duración prolongada	Menores; fiebre, rara vez hipocalcemia o hipofosfatiemia
Calcitonina	Horas	1-2 días	Inicio rápido de la acción; de utilidad como medicación adjunta en la hipercalcemia grave	Taquifilaxis rápida
TratamientoS ESPECIALES				
Fosfato				
Oral	24 h	Durante la administración	Tratamiento crónico (con hipofosfatiemia); toxicidad baja si P <4 mg/100 ml	Empleo limitado, salvo como adyuvante o para el tratamiento crónico
Intravenoso	Horas	Durante la administración y 24 a 48 h después de ésta	Acción rápida, muy potente pero *empleada rara vez* salvo en caso de hipercalcemia grave y descompensación cardíaca y renal	Calcificación ectópica; lesión renal, hipocalcemia letal
Glucocorticoides	Días	Días, semanas	Tratamiento oral, agente antitumoral	Activos sólo en caso de ciertas enfermedades malignas; efectos adversos de estos fármacos

Diálisis	Horas	Durante la administración y 24 a 48 h después de ésta	De utilidad en la insuficiencia renal; su efecto se inicia en plazo de horas; puede corregir de inmediato la hipercalcemia que amenaza la vida	Procedimiento complejo que se reserva para circunstancias extremas o especiales

Puede aparecer hipercalcemia por liberación excesiva del calcio del esqueleto, por aumento de la absorción intestinal del calcio o por excreción insuficiente del calcio por el riñón. Si se conoce la patogenia de cada caso, es más fácil elegir el tratamiento adecuado. Por ejemplo, la hipercalcemia de los pacientes con tumores malignos se debe principalmente a liberación de calcio del esqueleto y, por tanto, apenas mejora con la restricción de calcio en la dieta. En cambio, los pacientes hipersensibles o intoxicados con vitamina D presentan absorción excesiva de calcio en el intestino, y la restricción del calcio en la dieta les beneficia. El deterioro de la función renal o la reducción del líquido extracelular disminuyen la excreción renal de calcio. En esos casos, la rehidratación puede disminuir o neutralizar rápidamente la hipercalcemia, aunque persista el incremento de la resorción ósea. Como se ha señalado antes, cuanto más grave sea la hipercalcemia, mayor es el número de tratamientos combinados que se emplean a la vez. Las medidas de acción rápida (en horas) (rehidratación, diuresis forzada, calcitonina) se pueden emplear combinadas con los fármacos antirresortivos más eficaces, como los bisfosfonatos (ya que la hipercalcemia grave suele implicar que existe incremento de la resorción de hueso).

Hidratación, mayor ingestión de sal, diuresis suave y forzada

La primera norma del tratamiento es restablecer un grado de hidratación normal. La mayoría de los pacientes hipercalcémicos se deshidratan con los vómitos, la inanición y los defectos de la capacidad renal para concentrar la orina inducidos por la hipercalcemia. La reducción consiguiente de la filtración glomerular se acompaña de un descenso adicional de la reabsorción tubular de sodio y de la eliminación del calcio. Al restablecer el volumen normal de líquido extracelular se corrigen estas alteraciones y aumenta la excreción de calcio por la orina en 2.5 a 7.5 mmol/día (100 a 300 mg/día). El aumento de la excreción urinaria de sodio a 400 a 500 mmol/día incrementa la excreción de calcio por la orina todavía más que la simple rehidratación. Una vez lograda la rehidratación, se puede administrar solución salina o bien furosemida o ácido etacrínico dos veces al día para inhibir el mecanismo de la reabsorción tubular del calcio (con cuidado para evitar la deshidratación). Cuando se combinan estas medidas, la excreción de calcio por la orina puede llegar a 12.5 mmol/

día (500 mg/día) o más en gran número de pacientes hipercalcémicos. Como esto constituye un porcentaje considerable de la reserva del calcio intercambiable, la calcemia suele descender 0.25 a 0.75 mmol/L (1 a 3 mg/100 ml) en 24 h. Hay que tener cuidado para evitar el agotamiento del potasio y magnesio; la aparición de cálculos renales de calcio es una de las posibles complicaciones.

En circunstancias de amenaza para la vida, las medidas citadas pueden llevarse a cabo de un modo más enérgico con la administración diaria de hasta 6 L de solución salina (900 mmol de sodio) con furosemida u otro diurético similar en dosis de hasta 100 mg cada 1 a 2 h, o con ácido etacrínico en dosis de 40 mg cada 1 a 2 h. La excreción urinaria de calcio puede superar los 25 mmol/día (1 000 mg/día) y la calcemia puede descender 1 mmol/L (4 mg/100 ml) o más en 24 h. Es inevitable el agotamiento del potasio y el magnesio salvo que se administren dosis sustitutivas de los mismos; y a veces se desencadena edema pulmonar. Estas eventuales complicaciones pueden evitarse al vigilar cuidadosamente la presión venosa central y las concentraciones de electrólitos en plasma o en orina; puede ser necesario el cateterismo vesical. Estas medidas terapéuticas deben complementarse con un bloqueo de la resorción ósea que comienza a ser eficaz unos días después, porque es difícil mantener la diuresis forzada incluso en pacientes con buena función cardiorrespiratoria y renal.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son análogos del pirofosfato con gran afinidad por el hueso, especialmente por las zonas de recambio óseo elevado, donde actúan como poderosos inhibidores de la resorción ósea. Estos compuestos con afinidad por el hueso son estables *in vivo* porque las enzimas fosfatasas no pueden hidrolizar el enlace central de carbono-fósforo-carbono. Los bisfosfonatos se acumulan en las áreas de intenso recambio óseo y son captados por los osteoclastos, a los que, seguidamente, inhiben por un mecanismo de acción complejo. Los bisfosfonatos pueden alterar el funcionamiento de la bomba de protones o reducir la liberación de las hidrolasas ácidas de los lisosomas extracelulares contiguos al hueso mineralizado. También pueden inhibir la diferenciación de los precursores de monocito-macrófagos y su conversión en osteoclastos, además de tener, posiblemente, efectos sobre los osteoblastos. Las moléculas de bisfosfonatos que contienen grupos amino en la estructura de la cadena lateral (véase más adelante en este capítulo) interfieren con la prenilación de las proteínas, y pueden llevar a apoptosis celular. Los bisfosfonatos que no contienen grupos amino, pero que también son muy eficaces, se metabolizan igualmente a productos citotóxicos.

El bisfosfonato que se empleó con amplitud inicialmente en el ejercicio clínico, etidronato, resultó eficaz pero tenía varias desventajas, entre ellas capacidad para inhibir la formación ósea al igual que para bloquear la resorción. A continuación aparecieron varios compuestos de segunda generación que se han convertido en las piedras angulares del tratamiento contra la resorción en los casos de hipercalcemia y osteoporosis. Los nuevos bisfosfonatos tienen una tasa altamente favorable de bloqueo de la resorción en comparación con la inhibición de la formación de hueso; inhiben la resorción esquelética mediada por osteoclastos y a la vez no producen defectos de la mineralización a dosis ordinarias. Aunque los bisfosfonatos tienen estructuras semejantes, varían diversas características de éstos como vía de administración, eficacia, toxicidad y efectos adversos. La potencia de estos compuestos para la inhibición de la resorción ósea varía mil veces, con incremento progresivo a partir de etidronato y, subsecuentemente, tiludronato, pamidronato, alendronato y risedronato. En Estados Unidos está autorizado el uso de alendronato y risedronato por vía oral para tratar la osteoporosis y en Europa estos bisfosfonatos se emplean por vía oral sólo para el tratamiento prolongado de la hipercalcemia. En Estados Unidos, el pamidronato sólo se puede usar para esta indicación por vía intravenosa; con la administración de 30 a 90 mg de pamidronato en dosis única por vía intravenosa en pocas horas, la calcemia se normaliza a las 24 a 48 h, efecto que se mantiene durante semanas en un 80 a 100% de los pacientes.

Recientemente se introdujeron en el ejercicio clínico bisfosfonatos de tercera generación aún más potentes. Se ha informado en estudios preliminares que el zolendronato, que se dice es varias veces más potente que los compuestos de segunda generación, es superior para el tratamiento de la hipercalcemia, pues normaliza la concentración de calcio con mayor rapidez y durante períodos más prolongados después de su administración intravenosa. Pueden administrarse por esta vía dosis de 1 a 4 mg durante unos cuantos minutos.

Calcitonina

La calcitonina actúa unas cuantas horas después de su administración, a través de receptores de los osteoclastos bloqueando la resorción ósea e incrementando la excreción urinaria de calcio al inhibir su resorción tubular renal. Los resultados con la calcitonina, en particular después de emplearla durante 24 h, son variables, con disminución mínima de este ion. La taquifilaxia, un fenómeno conocido de este medicamento, explicaría los resultados variables. No obstante, en la hipercalcemia potencialmente letal, se puede usar con eficacia la calcitonina en las primeras 24 h en combinación con rehidratación y diuresis salina, si

bien esperando efectos más persistentes de un bisfosfonato administrado simultáneamente como el pamidronato. Las dosis habituales de calcitonina son 2 a 8 U/kg por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular cada seis a 12 horas.

Otros tratamientos

La *plicamicina* (llamada antes mitramicina), que inhibe la resorción ósea, ha sido un agente terapéutico de utilidad pero se prescribe poco en la actualidad a causa de su toxicidad y de la eficacia de los bisfosfonatos. La plicamicina debe administrarse por vía intravenosa, ya sea en forma de dosis rápida o en venoclisis lenta; la dosis ordinaria es de 25 µg/kg de peso corporal. El *nitrato de galio* ejerce una acción hipocalcémica al inhibir la resorción ósea y alterar la estructura de los cristales óseos. No se emplea con frecuencia en la actualidad porque se cuenta con otras alternativas superiores.

Los *glucocorticoides* tienen utilidad, de manera particular, para tratar la hipercalcemia que complica a ciertos trastornos malignos. Incrementan la excreción urinaria de calcio y disminuyen su absorción intestinal cuando se administran a dosis farmacológicas, pero también producen equilibrio negativo del calcio esquelético. En las personas sanas y en pacientes con hiperparatiroidismo primario, los glucocorticoides no aumentan ni disminuyen las concentraciones del calcio sérico. Sin embargo, en pacientes con hipercalcemia por ciertos cánceres osteolíticos, pueden ser eficaces gracias a sus efectos antitumorales. Los cánceres donde la hipercalcemia mejora con los glucocorticoides son el mieloma múltiple, leucemias, enfermedad de Hodgkin, otros linfomas y carcinoma de mama, al menos en sus primeras fases evolutivas. También son eficaces para combatir la hipercalcemia por intoxicación con vitamina D y sarcoidosis. En todos los casos citados, la acción hipocalcémica aparece en unos días, y la dosis habitual de glucocorticoides es de 40 a 100 mg/día de prednisona (o su equivalente) repartidos en cuatro tomas. Los efectos secundarios del tratamiento prolongado con glucocorticoides son aceptables en algunas circunstancias.

La hipercalcemia complicada con insuficiencia renal es difícil de corregir con tratamiento médico; el tratamiento de elección suele ser la *diálisis*. La diálisis peritoneal con líquidos exentos de calcio es capaz de eliminar 5 a 12.5 mmol (200 a 500 mg) de calcio en 24 a 48 h y de reducir la calcemia en 0.7 a 3 mmol/L (3 a 12 mg/100 ml). Durante la diálisis se pierden grandes cantidades de fosfatos, lo que habitualmente produce un descenso de las concentraciones séricas de fosfato inorgánico, lo cual agrava la hipercalcemia. Por tanto, después de la

diálisis hay que medir las concentraciones séricas de fosfato inorgánico y añadir complementos de fosfato a la dieta o a los líquidos de la diálisis, si es necesario.

El tratamiento con *fosfato* por vía oral o intravenosa tiene una función limitada en ciertas circunstancias. Corregir la hipofosfatiemia disminuye la concentración sérica de calcio por diversos mecanismos, entre ellos intercambio con el calcio óseo. El tratamiento oral ordinario es de 1 a 1.5 g de fósforo diarios durante varios días, repartidos en dosis fraccionadas. Se cree en general, aunque aún no se ha establecido, que no ocurre toxicidad si el tratamiento se limita a la normalización de las concentraciones séricas de fosfato inorgánico.

Cuando la concentración sérica de fosfato inorgánico se eleva por encima de lo normal, las concentraciones séricas de calcio descienden a veces intensamente. Uno de los tratamientos existentes de mayor eficacia para combatir la hipercalcemia grave es el fosfato por vía intravenosa, pero esta medida tiene efectos tóxicos e incluso peligrosos (hipocalcemia letal), y por eso se usa raras veces y únicamente en pacientes con hipercalcemia grave y con insuficiencia renal y cardíaca. La administración de una dosis de 1 500 mg o más de fósforo en forma de fosfatos por vía intravenosa durante 6 a 8 h produce un descenso rápido de la calcemia que llega incluso a 1.2 a 2.5 mmol/L (5 a 10 mg/100 ml) en pacientes que tienen concentraciones séricas inicialmente normales de fosfato inorgánico. Este tratamiento debe emplearse sólo en casos de urgencia extrema. El fosfato inorgánico se encuentra en el comercio en forma de líquido, polvo y cápsulas para su uso oral, y únicamente en forma líquida para uso intravenoso. Es importante que las dosis se calculen como fósforo de los fosfatos.

Resumen

En el cuadro 332-4 se citan los diversos tratamientos de la hipercalcemia. La elección depende de la enfermedad subyacente, intensidad de la hipercalcemia, nivel sérico del fosfato inorgánico y de las funciones renal, hepática y de la médula ósea. La hipercalcemia leve [≤3 mmol/L (12 mg/100 ml)] se puede tratar habitualmente primero con hidratación. La hipercalcemia grave [≥3.7 mmol/L (15 mg/ 100 ml)] debe corregirse en seguida. Se debe dar calcitonina por su acción rápida, aunque breve, como bloqueador de la resorción ósea y conviene administrar pamidronato o zolendronato por vía intravenosa aunque sus efectos tarden en aparecer uno a dos días. Además, en las primeras 24 a 48 h se provoca una diuresis enérgica de sodio y calcio, después de la hidratación inicial, que se obtiene al administrar solución salina y grandes dosis de furosemida y ácido etacrínico; este tratamiento sólo debe emprenderse si se garantiza una vigilancia adecuada y hay buena función cardíaca y renal. De lo contrario, puede ser necesaria una diálisis. Los grados intermedios

de hipercalcemia, entre 3 y 3.7 mmol/L (12 a 15 mg/100 ml) se deben tratar con hidratación enérgica, junto con la elección más adecuada para cada paciente de la combinación que se emplea en la hipercalcemia grave.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hipocalcemia

Fisiopatología de la hipocalcemia: clasificación basada en el mecanismo

La *hipocalcemia crónica* es menos frecuente que la hipercalcemia; las causas son insuficiencia renal crónica, hipoparatiroidismo hereditario y adquirido, déficit de vitamina D, seudohipoparatiroidismo (PHP) e hipomagnesemia.

Se observa hipocalcemia aguda más que crónica en pacientes graves o como consecuencia de ciertos fármacos, y a menudo no requiere tratamiento específico. Se manifiesta hipocalcemia transitoria en caso de septicemia grave, quemaduras, insuficiencia renal aguda y grandes transfusiones de sangre citratada. Se ha publicado que incluso la mitad de los pacientes de una unidad de cuidados intensivos tiene concentraciones de calcio inferiores a 2.1 mmol/L (8.5 mg/100 ml), pero el descenso del calcio ionizado no ocurre en algunos casos. En pacientes con septicemia grave, el calcio ionizado puede disminuir (hipocalcemia verdadera), pero en otros enfermos graves el descenso de la concentración del calcio total se debe a hipoalbuminemia. La alcalosis favorece la unión del calcio a las proteínas y en esa circunstancia se debe medir directamente el calcio ionizado.

Ciertos medicamentos como la protamina, la heparina y el glucagon pueden causar hipocalcemia transitoria. Estas formas de hipocalcemia no suelen acompañarse de tetania y desaparecen al mejorar el estado general del paciente. La hipocalcemia consecutiva a transfusiones repetidas de sangre citratada también suele resolverse con rapidez.

Los pacientes con *pancreatitis aguda* tienen hipocalcemia durante la fase de inflamación aguda y su intensidad varía según la gravedad de la pancreatitis. Sigue sin conocerse bien la causa de la hipocalcemia. Se han descrito concentraciones de PTH bajas, normales o elevadas y se ha invocado tanto una resistencia a la PTH como una menor secreción de esta hormona. En ocasiones, se descubre a un paciente anciano que, sin causa evidente y con escasos síntomas, presenta concentraciones de calcio total y de calcio ionizado prolongadamente bajos sin que esté clara la patogenia.

Sin embargo, la hipocalcemia crónica suele dar síntomas y exige tratamiento. Las manifestaciones neuromusculares y neurológicas de la hipocalcemia crónica consisten en espasmos musculares, espasmos carpopedios, gesticulación facial y, en casos extremos, espasmos laríngeos y

convulsiones. Puede aparecer paro respiratorio. En algunos pacientes con hipocalcemia antigua sobreviene hipertensión intracraneal asociada con frecuencia a edema de papila, y alteraciones mentales como irritabilidad, depresión y psicosis. El intervalo QT del electrocardiograma está prolongado a diferencia del acortamiento que produce la hipercalcemia. Se observan arritmias y los digitálicos pueden perder parte de su eficacia. A veces, hay cólicos y malabsorción crónica. Para confirmar la tetania latente se pueden explorar los signos de Chvostek o de Trousseau.

La clasificación de la hipocalcemia que se ofrece en el cuadro 332-5 se basa en el supuesto de que la PTH regula en forma instantánea la concentración plasmática de calcio dentro de estrechos límites y, por tanto, la aparición de hipocalcemia indica un fallo de la acción homeostática de la PTH. La falta de respuesta a la administración de PTH puede deberse a insuficiencia hereditaria o adquirida de las paratiroides si la PTH es ineficaz en los órganos efectores, o si la acción de la hormona es superada por pérdida del calcio en el líquido extracelular a un ritmo más rápido que el de su reposición.

Cuadro 332-5. Clasificación funcional de la hipocalcemia (excluidos los trastornos neonatales)

AUSENCIA DE PTH
Hipoparatiroidismo hereditario
Hipoparatiroidismo adquirido
Hipomagnesemia
PTH INEFICAZ
Insuficiencia renal crónica
Ausencia de vitamina D activa
Descenso de la ingestión dietética o exposición al sol
Metabolismo defectuoso:
Tratamiento con anticonvulsivos
Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo I
Vitamina D activa ineficaz
Malabsorción intestinal
Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo II
Seudohipoparatiroidismo
ACCIÓN DE LA PTH SUPERADA
Hiperfosfatiemia aguda e intensa
Lisis tumoral
Insuficiencia renal aguda
Rabdomiólisis

Osteítis fibrosa después de la paratiroidectomía

Nota: PTH, hormona paratiroidea.

Ausencia de PTH

El hipoparatiroidismo, sea hereditario o adquirido, tiene varios elementos comunes. Los síntomas de la hipocalcemia no tratada aparecen en ambas formas de hipoparatiroidismo, aunque habitualmente el hipoparatiroidismo hereditario comienza de un modo más gradual y se asocia a defectos del desarrollo. La calcificación de los núcleos basales y los síndromes extrapiramidales son más frecuentes y aparecen antes en el hipoparatiroidismo hereditario. En los decenios anteriores, el hipoparatiroidismo adquirido secundario a la cirugía del cuello era más frecuente que el hipoparatiroidismo hereditario, pero la frecuencia de la insuficiencia paratiroidea inducida por la cirugía ha disminuido desde que se han perfeccionado las técnicas quirúrgicas que respetan las paratiroides y desde que se emplea menos la cirugía del hipertiroidismo. El PHP, que es un ejemplo de la ineficacia de la PTH más que un fallo de la producción hormonal de las paratiroides, tiene varias manifestaciones clínicas en común con el hipoparatiroidismo, como las calcificaciones extraóseas y los síntomas extrapiramidales, es decir, hipercinesias coreoatetósicas y distonías.

En ambos trastornos hay edema de papila e hipertensión intracraneal, como también alteraciones ungueales crónicas y del cabello y cataratas por alteraciones del cristalino, que suelen ser reversibles al corregir la hipocalcemia. Ciertas manifestaciones cutáneas, como la alopecia y candidosis, se observan exclusivamente en el hipoparatiroidismo hereditario asociado a la insuficiencia autoinmunitaria poliglandular (cap. 330).

La hipocalcemia asociada a hipomagnesemia se acompaña de déficit de liberación de PTH y de menor reactividad a la hormona. Los pacientes con hipocalcemia secundaria a hipomagnesemia tienen concentraciones bajas o nulas de PTH que indican la menor liberación de la hormona a pesar del estímulo fisiológico máximo que representa la hipocalcemia. Las concentraciones plasmáticas de PTH se normalizan al corregir la hipomagnesemia. Por tanto, el hipoparatiroidismo con niveles sanguíneos bajos de PTH puede deberse a insuficiencia glandular, hereditaria unas veces y adquirida otras, o a un trastorno funcional agudo pero reversible de las glándulas (hipomagnesemia).

Alteraciones genéticas e hipoparatiroidismo hereditario

El hipoparatiroidismo hereditario puede aparecer como un trastorno aislado no asociado a otras manifestaciones endocrinas ni cutáneas (hipoparatiroidismo idiopático) o, con más frecuencia, puede acompañarse de otros trastornos, como hipoplasia del timo o insuficiencia funcional de otros órganos endocrinos, como las suprarrenales, tiroides u ovario (cap. 330). Las formas idiopáticas y hereditarias del hipoparatiroidismo se manifiestan muchas veces en el primer decenio de la vida, pero pueden aparecer más adelante.

Una forma rara de hipoparatiroidismo que se asocia a desarrollo defectuoso del timo y las

paratiroides es el denominado *síndrome de DiGeorge*, o *síndrome velocardiofacial.* Existen defectos congénitos del aparato cardiovascular, faciales y del desarrollo, y la mayoría de los pacientes muere al principio de la infancia por infecciones graves, hipocalcemia y convulsiones, o por complicaciones cardiovasculares. No obstante, algunos llegan a adultos, y existen formas incompletas más leves. La mayor parte de los casos son esporádicos, aunque se ha descrito una forma autosómica dominante que implica microdeleciones en el cromosoma 22q11.2. Se observan deleciones más limitadas en esta región en las formas incompletas del síndrome de DiGeorge, que aparecen en la infancia o la adolescencia, y se manifiestan principalmente por insuficiencia de las glándulas paratiroideas.

El hipoparatiroidismo puede asociarse a un síndrome autoinmunitario complejo, de carácter hereditario, integrado por insuficiencia suprarrenal, ovárica, inmunitaria y paratiroidea, acompañada de candidosis mucocutánea recurrente, alopecia, vitíligo y anemia perniciosa (cap. 330). Se ha identificado el gen causante en el cromosoma 21q22.3. El producto proteínico, que recuerda a un factor de transcripción, se ha denominado *regulador autoinmunitario* (*autoimmune regulator*, AIRE). En muchas familias finlandesas con este trastorno, denominado habitualmente *deficiencia poliglandular autoinmunitaria de tipo 1* existe una mutación en un codón de interrupción.

Las mutaciones que suponen una ganancia de función en el sensor del calcio producen la *hipocalcemia autosómica dominante*. Estas mutaciones inducen funciones constitutivas del receptor que le confiere propiedades que son la inversa de la FHH. El receptor activado suprime la PTH, lo que produce hipocalcemia; la activación de receptor a nivel renal produce una excreción urinaria excesiva de calcio. Es importante identificar este síndrome porque los intentos de tratar la hipocalcemia de estos pacientes con análogos de la vitamina D y complementos de calcio oral lo único que hacen es empeorar la excreción urinaria de calcio (la cual ya es excesiva, de varios gramos en 24 h) con lesiones renales irreversibles por la producción de cálculos y de calcificaciones ectópicas.

El hipoparatiroidismo aparece en dos enfermedades asociadas con disfunción mitocondrial y miopatía, el *síndrome de Kearns-Sayre* (*Kearns-Sayre syndrome*, KSS), que cursa con oftalmoplejía y retinopatía pigmentaria, y el *síndrome MELAS* (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*), caracterizado por encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus. Se han identificado mutaciones o deleciones en los genes mitocondriales.

Las otras dos formas raras de hipoparatiroidismo, asociadas a alteraciones del desarrollo multisistémicas, siguen un patrón autosómico dominante, con sordera o displasia renal, o un patrón autosómico recesivo, con retraso del crecimiento y características dismórficas.

El hipoparatiroidismo hereditario aparece también como una entidad aislada sin ningún otro defecto. El tipo de herencia varía de una familia a otra; puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X. En una familia donde el trastorno se transmitió como rasgo autosómico dominante se descubrió un cambio estructural en el gen de la PTH. El defecto en

la secuencia de la señal necesaria para el procesamiento de la hormona era causante de la menor secreción de PTH. En otra familia donde el trastorno se heredaba como rasgo autosómico recesivo, el alelo mutante del primer intrón del gen de la PTH provocaba un defecto de corte y empalme en la producción del mRNA. Se ha descrito una forma recesiva ligada a X de hipoparatiroidismo en varones y el defecto se encuentra localizado en el cromosoma Xq26-q27.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16167084]

Hipoparatiroidismo adquirido

El *hipoparatiroidismo adquirido crónico* suele deberse a la extirpación quirúrgica involuntaria de todas las glándulas paratiroides; en algunos casos no se ha eliminado todo el tejido, pero el que queda sufre un deterioro del riego sanguíneo consecutivo a los cambios fibrosos que aparecen en el cuello después de la intervención. Antiguamente, la causa más frecuente de hipoparatiroidismo adquirido era la cirugía tiroidea dirigida a tratar el hipertiroidismo. Hoy en día, el hipoparatiroidismo suele ser consecutivo a una intervención quirúrgica encaminada a corregir el hiperparatiroidismo, donde el cirujano, para evitar una resección demasiado escasa que resulte insuficiente para curar el hiperparatiroidismo, extirpa entonces demasiado tejido. La función paratiroidea a veces no se suprime del todo en todos los pacientes con hipoparatiroidismo posoperatorio.

Todavía hay causas más raras de hipoparatiroidismo crónico adquirido, como las lesiones por radiación secundarias al empleo de yodo radiactivo en el hipertiroidismo y las lesiones glandulares que sufren los pacientes con hemocromatosis o hemosiderosis consecutivas a transfusiones de sangre repetidas. Las infecciones pueden afectar a las paratiroides, pero no suelen producir hipoparatiroidismo porque es raro que se lesionen las cuatro glándulas.

El *hipoparatiroidismo transitorio* es frecuente después de la cirugía del hiperparatiroidismo. Pasado un intervalo variable de hipoparatiroidismo, se puede recuperar una función paratiroidea normal gracias a la hiperplasia o a la recuperación del tejido restante. En ocasiones, esa recuperación tarda meses en producirse.

Tratamiento

El tratamiento del hipoparatiroidismo adquirido y hereditario consiste en reponer la vitamina D o $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol), combinado con una elevada ingestión oral de calcio. En la mayoría de los pacientes las concentraciones sanguíneas de calcio y fosfato se regulan satisfactoriamente, aunque algunos enfermos presentan resistencia y un equilibrio precario, con tendencia a alternar entre la hipocalcemia y la hipercalcemia de aparición brusca. En muchos pacientes, la vitamina D en dosis de 1 a 3 mg/ día (40 000 a 120 000 U/día) combinada con 1 g o más de calcio elemental logra resultados satisfactorios. El amplio margen de dosis refleja la variabilidad que se produce de un paciente a otro, por lo que es necesario ajustar la dosis precisa en cada uno. En comparación con las dosis típicas necesarias en los individuos euparatiroideos (200 U/día), las dosis altas de vitamina D necesarias en estos pacientes reflejan la escasa conversión de vitamina D en $1,25(OH)_2D$. Muchos médicos emplean ahora 0.5 a 1 μg de calcitriol para tratar a estos pacientes, especialmente

si el control resulta difícil. A causa de su almacenamiento en la grasa, cuando se interrumpe la administración de vitamina D se requieren varias semanas para la desaparición de sus efectos biológicos, en comparación con unos cuantos días para que ocurra así con los del calcitriol, que tiene un recambio rápido.

El calcio y la vitamina D por vía oral restablecen en general el equilibrio calcio-fosfatos, pero no suprimen la menor reabsorción urinaria del calcio típica del hipoparatiroidismo. Por tanto, hay que tratar de evitar una excreción excesiva de calcio por la orina después de aplicar el tratamiento sustitutivo con vitamina D y calcio, pues de lo contrario pueden formarse cálculos renales. Los diuréticos tiazídicos disminuyen el calcio urinario hasta en 100 mg/día en pacientes con hipoparatiroidismo que toman vitamina D, siempre que mantengan una dieta pobre en sodio. Las tiazidas parecen ser útiles para aliviar la hipercalciuria y facilitan el control diario de estos pacientes.

Hipomagnesemia

La hipomagnesemia grave (menos de 0.4 mmol/L; menos de 0.8 meq/L) se acompaña de hipocalcemia (cap. 331). La restauración del déficit de magnesio corporal total produce inversión rápida de la hipocalcemia. Por lo menos son dos las causas de esta última: secreción trastornada de PTH y reactividad reducida a la PTH. → ***Consulte el capítulo 331 para encontrar una descripción de las causas y el tratamiento de la hipomagnesemia.***

Los efectos del magnesio sobre la secreción de PTH son parecidos a los del calcio; la hipermagnesemia inhibe la secreción de PTH y la hipomagnesemia la estimula. Pero estos efectos del magnesio sobre la PTH son poco importantes porque predominan los causados por el calcio. Se necesitan cambios más intensos de magnesio que de calcio para que se modifique la secreción hormonal. Aun así, la hipomagnesemia debería aumentar la secreción de PTH. De ahí que sorprenda encontrar una secreción de PTH amortiguada en caso de hipomagnesemia intensa. La explicación de este efecto paradójico es que la hipomagnesemia intensa y crónica es el reflejo de un déficit intracelular de magnesio, el cual interfiere la secreción de PTH y la respuesta de los tejidos periféricos a la hormona. Se desconoce el mecanismo de los defectos celulares de la hipomagnesemia, pero se ha propuesto la existencia de una adenilato ciclasa defectuosa (de la que el magnesio puede ser un cofactor).

Las concentraciones de PTH son imperceptibles o inapropiadamente bajas en caso de hipomagnesemia importante a pesar del estímulo de la hipocalcemia grave, y la restitución aguda del magnesio produce incremento rápido de la concentración de esta hormona. Con frecuencia no están elevadas las concentraciones séricas de fosfato, a diferencia de los casos de hipoparatiroidismo adquirido o idiopático, probablemente porque la deficiencia de fosfato es un acompañante frecuente de hipomagnesemia.

En algunos pacientes aparece menor reactividad periférica al administrar PTH, lo que se traduce en una excreción urinaria subnormal de fósforo y AMP cíclico después de administrar PTH exógena a pacientes con hipocalcemia e hipomagnesemia. En un mismo paciente pueden observarse tanto

secreción amortiguada de PTH como falta de respuesta del riñón a la PTH administrada. Cuando se repone rápidamente el magnesio deficitario, la recuperación de las concentraciones de PTH a la normalidad o por encima de lo normal puede anticiparse en varios días a la normalización de las concentraciones del calcio.

Tratamiento

Este trastorno se cura con la restitución del magnesio. Ésta debe efectuarse por vía parenteral. Es necesario prestar atención al restablecimiento del déficit intracelular, que puede ser considerable. Después de la administración intravenosa de magnesio, la concentración sérica de éste puede regresar transitoriamente a las concentraciones normales pero, a menos que el tratamiento para la restitución sea el adecuado, volverá a disminuir. Si la causa de la hipomagnesemia es la pérdida renal de magnesio, quizá sea necesario administrarlo de manera crónica para prevenir las recurrencias (cap. 331).

Ineficacia de la PTH

Se considera ineficaz a la PTH cuando el complejo receptor hormonal-proteína captadora de guanilnucleótido (PHP, véase más adelante en este capítulo) es defectuoso, cuando la acción estimulante de la PTH sobre la absorción del calcio de la dieta disminuye debido al déficit o ineficacia de vitamina D (defectos del receptor o de la síntesis), o en la insuficiencia renal crónica, donde hay deterioro de la acción hipercalcemiante de la hormona paratiroidea.

Característicamente, la hipofosfatiemia es más intensa que la hipocalcemia por la mayor secreción de PTH, que tiene una eficacia solamente parcial para elevar la calcemia, pero es capaz de favorecer la excreción renal de fosfatos cuando hay déficit de vitamina D, de modo que la fosfaturia ocasiona hipofosfatiemia.

Por otro lado, el PHP tiene una fisiopatología distinta de la de los otros trastornos caracterizados por ineficacia de la PTH. El PHP se parece al hipoparatiroidismo (en el que hay déficit de la síntesis de PTH) y se manifiesta por hipocalcemia e hiperfosfatiemia. La causa de la afección es una activación insuficiente de las proteínas de unión al guanilnucleótido, lo que se traduce en incapacidad de la PTH para aumentar el AMP cíclico intracelular (véase más adelante en este capítulo).

Insuficiencia renal crónica

El tratamiento médico mejorado de la insuficiencia renal crónica permite en la actualidad a muchos pacientes sobrevivir durante años y, por este motivo, les brinda tiempo suficiente para desarrollar los aspectos de la osteodistrofia renal, que deben controlarse a fin de evitar su morbilidad. La retención de fosfato y producción trastornada de $1,25(OH)_2D$ son los factores causantes principales de la deficiencia de calcio, hiperparatiroidismo secundario y enfermedad ósea. Las concentraciones bajas de $1,25(OH)_2D$ a causa de hiperfosfatiemia y destrucción del tejido renal son aspectos de importancia crítica en el desarrollo de la hipocalcemia. El estado urémico trastorna también la absorción intestinal por mecanismos distintos a los defectos del metabolismo de la vitamina D. De

todas maneras, el tratamiento con cantidades suprafisiológicas de vitamina D o calcitriol corrige el trastorno de la absorción de calcio.

La hiperfosfatiemia de la insuficiencia renal disminuye las concentraciones sanguíneas de calcio por varios mecanismos, como formación de depósitos de calcio y fosfatos fuera del hueso, menor acción de resorción ósea de la PTH y menor producción de $1,25(OH)_2D$ por el tejido renal residual.

Tratamiento

El tratamiento de la insuficiencia renal crónica (cap. 261) consiste en controlar adecuadamente a los pacientes antes de la diálisis y en ajustar las pautas terapéuticas cuando la diálisis resulta necesaria. Hay que restringir los fosfatos de la dieta; usar sales de calcio como antiácidos fijadores de los fosfatos, en lugar de los compuestos de aluminio, para evitar el problema de la intoxicación por aluminio; mantener un aporte suficiente de calcio por vía oral, de 1 a 2 g/día en general; y dar complementos de calcitriol en dosis de 0.25 a 1 μg/día. Todos los pacientes deben ser estrechamente vigilados. La finalidad del tratamiento es restablecer el equilibrio normal del calcio a fin de prevenir la osteomalacia y el hiperparatiroidismo secundario y, ante la comprobación de cambios genéticos y proliferaciones monoclonales de las glándulas paratiroides en pacientes con insuficiencia renal, prevenir que el hiperparatiroidismo secundario se convierta en autónomo. La reducción de la hiperfosfatiemia y el restablecimiento de la absorción intestinal normal de calcio al administrar calcitriol puede mejorar las concentraciones sanguíneas de este ion y reducir las manifestaciones del hiperparatiroidismo secundario. Como puede ocurrir enfermedad ósea adinámica como acompañante de las concentraciones bajas de PTH, es importante evitar la supresión excesiva de las glándulas paratiroides en tanto se reconocen los efectos beneficiosos del control del hiperparatiroidismo secundario. Probablemente es necesario vigilar estrechamente a estos pacientes con mediciones de PTH que identifiquen solamente a la hormona de longitud completa (1-84) para garantizar que se está midiendo a la PTH biológicamente activa y no a sus fragmentos inhibidores inactivos.

Déficit de vitamina D por aporte dietético o luz solar insuficientes

El origen del déficit de vitamina D producido por un aporte insuficiente de productos lácteos enriquecidos con vitamina D, por la falta de ingestión de complementos de vitamina D y por la menor exposición a la luz solar de los ancianos, especialmente durante el invierno y en las latitudes nórdicas, es más frecuente en Estados Unidos de lo que se creía. Las biopsias óseas de los ancianos con fracturas de cadera (para comprobar la osteomalacia) y con concentraciones anormales de metabolitos de la vitamina D, de la PTH, de calcio y de fosfatos indican que hasta 25% de dichos pacientes pueden tener déficit de vitamina D, especialmente en las zonas donde escasea la luz solar ambiental. Estos pacientes muestran concentraciones de 25(OH)D bajas o en el límite bajo de la normalidad. La histomorfometría cuantitativa de las muestras de biopsia ósea descubre la existencia de amplios rebordes osteoides compatibles con osteomalacia (cap. 331). La hipersecreción de PTH compensa la tendencia al descenso de la calcemia, pero también provoca pérdida de fosfatos por el

riñón, lo que ocasiona osteomalacia.

El tratamiento consiste en administrar vitamina D y calcio hasta reponer la deficiencia. En el déficit moderadamente intenso de vitamina D de los ancianos rara vez se observa hipocalcemia intensa, pero el déficit de vitamina D debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la hipocalcemia leve.

Metabolismo defectuoso de la vitamina D

Tratamiento anticonvulsivo

La administración de cualquier anticonvulsivo provoca déficit adquirido de vitamina D al aumentar la conversión de ésta en compuestos inactivos. Cuanto más escaso es el aporte dietético de vitamina D, más probable es que el tratamiento anticonvulsivo induzca un metabolismo mineral y óseo anormal. → ***El tratamiento se expone en el capítulo 331.***

Raquitismo dependiente de vitamina D tipo I

El raquitismo puede obedecer a *resistencia a la acción* de la vitamina D, o al déficit de ésta. El raquitismo dependiente de vitamina D tipo I, denominado anteriormente *seudorraquitismo dependiente de vitamina D*, se distingue del raquitismo verdadero, resistente de vitamina D (raquitismo dependiente de vitamina D tipo II, véase más adelante en este capítulo), en que es menos grave y en que las alteraciones bioquímicas y radiográficas pueden corregirse con dosis adecuadas de la vitamina o de su metabolito activo $1,25(OH)_2D_3$. Las cantidades fisiológicas del calcitriol curan la enfermedad (cap. 331). Esta observación concuerda con la fisiopatología del trastorno, que es autosómico recesivo, y en la actualidad se sabe que es causado por mutaciones del gen que codifica a la 25(OH)D-1□-hidroxilasa. Ambos alelos están inactivados en todos los pacientes y son frecuentes los heterocigotos combinados que albergan mutaciones definidas.

Los aspectos clínicos consisten en hipocalcemia, a menudo con tetania o convulsiones, hipofosfatiemia, hiperparatiroidismo secundario y osteomalacia, acompañada a menudo por deformidades esqueléticas y elevación de la fosfatasa alcalina. El tratamiento abarca administración de dosis de restitución fisiológica de $1,25(OH)_2D_3$ (cap. 331).

Ineficacia de la vitamina D

Malabsorción intestinal

En las enfermedades gastrointestinales aparecen hipocalcemia leve, hiperparatiroidismo secundario, hipofosfatiemia intensa y diversos déficit nutricionales. En las alteraciones de la función hepatocelular, como ocurre en la cirrosis hepática portal o biliar, puede haber niveles disminuidos de 25(OH)D, y en diversas enfermedades intestinales hereditarias o adquiridas puede aparecer malabsorción de la vitamina D y sus metabolitos, incluida la $1,25(OH)_2D$. La hipocalcemia por sí misma puede causar esteatorrea por insuficiente producción de enzimas pancreáticas y sales biliares. Según el trastorno subyacente, se pueden administrar vitamina D o sus metabolitos por vía

parenteral para garantizar niveles sanguíneos suficientes de los metabolitos activos.

Raquitismo del tipo II dependiente de vitamina D

El raquitismo del tipo II dependiente de la vitamina D es resultado de resistencia de órgano terminal al metabolito activo $1,25(OH)_2D_3$. Los aspectos clínicos de esta forma de raquitismo se parecen a los del trastorno del tipo I y consisten en hipocalcemia, hipofosfatiemia, hiperparatiroidismo secundario y raquitismo, pero también alopecia parcial o total. Las concentraciones plasmáticas de $1,25(OH)_2D$ son por lo menos tres veces más elevadas que las normales, lo que concuerda con la resistencia de los órganos terminales. Todos los genotipos caracterizados desde el punto de vista genético tienen mutaciones en el gen del receptor de vitamina D. El tratamiento es difícil a causa del defecto del receptor (cap. 331).

Seudohipoparatiroidismo

El PHP es un trastorno hereditario caracterizado por signos y síntomas de hipoparatiroidismo que suelen asociarse a defectos peculiares del desarrollo esquelético. El hipoparatiroidismo se debe a una respuesta insuficiente de los órganos efectores a la PTH. La hiperplasia de la paratiroides, secundaria a resistencia a la acción hormonal, eleva las concentraciones de PTH. Los estudios tanto clínicos como básicos, han logrado aclarar algunos aspectos de este trastorno, como la variabilidad de las manifestaciones clínicas, fisiopatología, defectos genéticos y tipo de herencia.

En el cuadro 332-6 se ofrece una clasificación práctica de las diversas formas del PHP. Esta clasificación se basa en los signos de ineficacia de la PTH (calcio bajo y fosfatos altos), en la respuesta del AMP cíclico urinario a la PTH exógena, en la presencia o ausencia de *osteodistrofia hereditaria de Albright* (*Albright's hereditary osteodystrophy*, AHO), y en los análisis que miden la concentración de la subunidad $G_s\alpha$ de la enzima ciclasa de adenilato. Al aplicar estos criterios se distinguen cuatro formas: el PHP tipo I, que comprende dos grupos: a y b; el PHP-II; y el seudoseudohipoparatiroidismo (*pseudopseudohypoparathyroidism*, PPHP).

Cuadro 332-6. Clasificación del seudohipoparatiroidismo (PHP) y del seudoseudohipoparatiroidismo (PPHP)

Tipo	Hipocalcemia, hiperfosfatemia	Respuesta del cAMP urinario a la PTH	PTH sérica	Déficit de la subunidad G_{sa}	AHO	Resistencia aotras hormonas además de la PTH
PHP-Ia	Sí	↓	↑	Sí	Sí	Sí
PHP-Ib	Sí	↓	↑	No	No	No
PHP-II	Sí	Normal	↑	No	No	No
PPHP	No	Normal	Normal	Sí	Sí	±

Nota: ↓, disminución; ↑, aumento; AHO, osteodistrofia hereditaria de Albright; PTH, hormona paratiroidea.

PHP-IA y PHP-IB

Los individuos con PHP-I, la forma más frecuente del trastorno, muestran una respuesta urinaria insuficiente del AMP cíclico a la administración de PTH exógena. Los pacientes con PHP-I se dividen en tipo a, que tiene cantidades reducidas de $G_s\alpha$ en los análisis *in vitro* con eritrocitos, y el tipo b, con cantidades eritrocíticas de $G_s\alpha$ normales. Existe un tercer tipo (PHP-Ic, descrito en un pequeño número de pacientes) que difiere del PHP-Ia tan sólo en que presenta cantidades eritrocíticas de $G_s\alpha$ normales a pesar de tener AHO, hipocalcemia y disminución de las respuestas urinarias de AMP cíclico a la PTH (probablemente por un defecto en la estimulación de la ciclasa de adenilato después de $G_s\alpha$).

La mayoría de los pacientes muestra un fenotipo de AHO, integrado por estatura baja, cara redonda, anomalías esqueléticas (braquidactilia) y calcificaciones heterotópicas. Los pacientes presentan niveles bajos de calcio y altos de fosfatos, como en el hipoparatiroidismo verdadero. Sin embargo, las concentraciones de PTH están elevadas y se puede demostrar resistencia a la acción de la hormona.

Alrededor de la mitad de los pacientes tiene depósitos amorfos de calcio y fosfatos en los núcleos basales. Los defectos óseos del metacarpo y metatarso se acompañan a veces de falanges cortas, que, posiblemente, reflejen el cierre prematuro de las epífisis. Lo típico es el acortamiento de los metacarpianos y metatarsianos cuarto y quinto, que suele ser bilateral. Son frecuentes las exostosis y el radio incurvado. Se han publicado casos de deterioro del olfato y del gusto y alteraciones infrecuentes de los dermatoglifos.

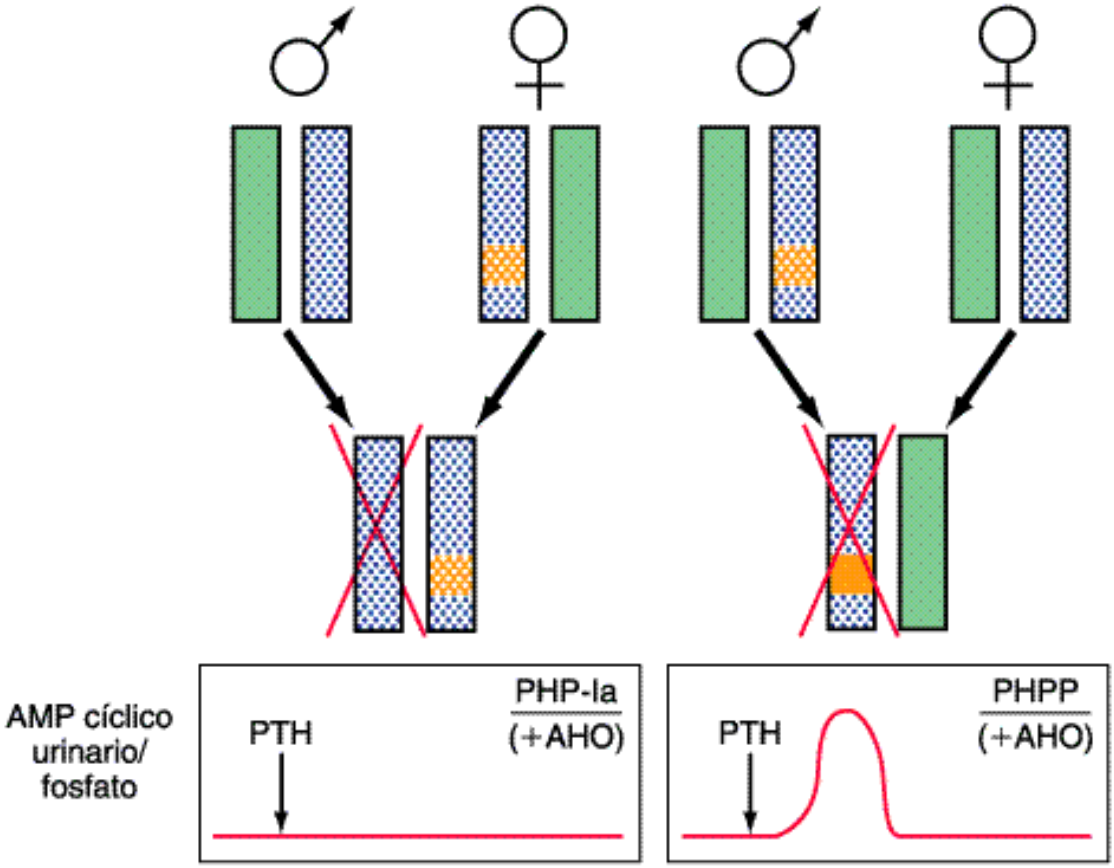
PPHP

Ahora se han identificado ya múltiples defectos en el gen *GNAS-1* de pacientes con PHP-Ia y PPHP. Este gen, que se localiza en el cromosoma 20q13, codifica la subunidad $G_s\alpha$ de la proteína G estimuladora, entre otros productos (véase más adelante en este capítulo). Las mutaciones consisten en alteraciones en las uniones de corte y empalme asociadas con producción deficiente de mRNA y mutaciones puntuales que producen una proteína con función defectuosa, así como una reducción de 50 % de las subunidades $G_s\alpha$ de los eritrocitos.

El análisis de los detalles de la transmisión de la enfermedad en las familias afectadas ha permitido clarificar muchas de las características del PHP-Ia, PPHP y PHP-Ib (fig. 332-7). Las dos primeras entidades, seguidas en muchas familias, tienen un patrón de herencia compatible con la impresión del gen (sólo las mujeres, y no los varones, pueden transmitir la enfermedad completa con hipocalcemia) y el PHP y el PPHP no coexisten en la misma generación. El fenómeno de impresión del gen implica inactivación selectiva del alelo materno o paterno (cap. 56). En el caso del gen de $G_s\alpha$, la impresión (silenciamiento) es paterno, por lo que la enfermedad PHP-Ia nunca se hereda del padre portador del defecto, sino sólo de la madre. Por otra parte, el alelo defectuoso no se imprime o silencia en todos los tejidos. Parece posible, por tanto, que el fenotipo de AHO reconocido en el

PPHP, así como en el PHP-Ia refleje insuficiencia de haplotipo durante el desarrollo embrionario. Sin embargo, se ha propuesto que en la corteza renal sólo el alelo materno está activo normalmente, por lo que no se produce la falta de actividad procedente del alelo defectuoso paterno. Esto explica la presencia en el PHP-Ia de hipocalcemia, hiperfosfatiemia y otras alteraciones, como la resistencia variable a otras hormonas (si se produce en otros tejidos una impresión del gen específica para ellos). Algunas evidencias sólidas que apoyan esta hipótesis proceden de estudios de inactivación del gen en el ratón (con la ablación del exón 2 del gen). Los ratones que heredan el alelo mutante de las hembras presentaron una cantidad de proteína $G_s\alpha$ indetectable en la corteza renal, y eran hipocalcémicos y resistentes a las acciones renales de la PTH. Las crías que heredaron el alelo mutante del padre no presentaron ningún indicio de resistencia a la PTH ni de hipercalcemia.

FIGURA 332-7.



Impresión paterna de la resistencia renal a la hormona paratiroidea (PTH) (gen *GNAS-1* para la subunidad $G_s\alpha$ en el seudohipoparatiroidismo (PHP). En estos pacientes se observa alteración de la excreción urinaria de AMP cíclico y de fosfato. En la corteza renal existe un silenciamiento selectivo del mRNA del gen paterno de $G_s\alpha$. La enfermedad se manifiesta sólo en pacientes que heredan el defecto genético de una portadora femenina obligada (*izquierda*). Si el defecto genético es heredado de un portador masculino obligado no se produce anomalía bioquímica; la administración de PTH produce incremento apropiado de la concentración urinaria de AMP cíclico y de fosfato [seudo-PHP (PPHP): *derecha*]. Ambos patrones de herencia inducen una osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO), quizás a causa de la insuficiencia del haplotipo, es decir, ambas copias de $G_s\alpha$ deben estar activas en el feto para que se produzca un desarrollo óseo normal.

El complejo mecanismo que controla el gen *GNAS-1* también contribuye a las dificultades que implica desentrañar la patogenia de estas enfermedades. Los patrones alternativos de corte y

empalme producen tres transcripciones diferentes que codifican diferentes proteínas. Además de la $G_s\alpha$, este gen codifica un segundo producto proteínico con una porción NH_2-terminal única (el exón XL); XL_as comprende los exones 2-13. Todavía no se sabe si esta proteína puede funcionar como una proteína G estimuladora, pero el mRNA que la codifica se expresa en numerosos tejidos endocrinos y sólo se transcribe a partir del alelo paterno. Una tercera transcripción se realiza sólo a partir del alelo materno y codifica el producto proteínico NESP55, que no contiene homología con XL_as o $G_s\alpha$.

El PHP-Ib, que carece del fenotipo de la AHO, comparte con el PHP-Ia la resistencia a la acción de la PTH y menor respuesta del AMP cíclico urinario a la PTH exógena administrada; esta prueba se ha convertido en la referencia para comprobar la resistencia hormonal (cuadro 332-6). Sin embargo, los pacientes con PHP-Ib presentan niveles normales de $G_s\alpha$ eritrocítica. En el PHP-Ib la respuesta del hueso puede ser excesiva en lugar de estar reducida, en comparación con los pacientes con PHP-Ia; esta afirmación se basa en comunicaciones de casos que han hecho énfasis en la presencia de un patrón de tipo osteítis fibrosa en algunos pacientes con PHP que carecían del fenotipo de AHO. El patrón de herencia en las familias con PHP-Ib es claramente compatible con el de impresión del gen paterno, y carecen de transmisión paterna de la enfermedad sintomática; los estudios de clonación genética han estrechado la región promotora en el cromosoma 20 hasta llegar muy cerca, si no a él, del locus del gen *GNAS-1*. La determinación de los mecanismos genéticos y mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad puede aportar más información sobre la función del complejo génico *GNAS-1* y sobre la función de sus productos en los mecanismos de señalización hormonal.

PHP-II hace referencia a pacientes con hipocalcemia e hiperfosfatiemia que presentan respuesta urinaria normal del AMP cíclico a la PTH. Se supone que estos pacientes poseen un defecto en la respuesta a la PTH en el locus distal de la producción del AMP cíclico, aunque al menos algunos pacientes puede tener en su lugar un déficit oculto de vitamina D.

El diagnóstico de estos estados de resistencia hormonal en general se puede hacer sin dificultad cuando hay antecedentes familiares de alteraciones o presencia de anomalías del desarrollo, como braquidactilia, asociados a signos y síntomas de hipoparatiroidismo. En todos los grupos (PHP-Ia, Ib y II) las concentraciones séricas de PTH están elevadas, especialmente en pacientes hipocalcémicos. Sin embargo, los pacientes con PHP-Ib o PHP-II no tienen anomalías fenotípicas, sólo hipocalcemia con niveles altos de PTH, lo que confirma la resistencia a la hormona. En el PHP-Ib la respuesta urinaria del AMP cíclico a la PTH exógena está atenuada. Sin embargo, las concentraciones de las subunidades $G_s\alpha$ de los eritrocitos son normales. El diagnóstico del PHP-II es más complejo, dado que la respuesta urinaria del AMP cíclico a la PTH exógena es, por definición, normal. Dado que el déficit de vitamina D puede por sí mismo disociar las respuestas fosfatúrica y del AMP cíclico urinario a la PTH exógena, es necesario descartar déficit de vitamina D antes de plantearse el diagnóstico de un seudohipoparatiroidismo tipo II.

Tratamiento

El tratamiento del PHP se parece al del hipoparatiroidismo, salvo que las dosis de calcio y vitamina D suelen ser menores que las que se necesitan en el hipoparatiroidismo verdadero, posiblemente porque el defecto del PHP es solamente parcial a causa de la impresión genética en tejidos específicos (sólo en la corteza renal y no en la médula). Como la mejoría es variable, es necesario elegir la mejor pauta terapéutica para cada paciente basándose en el mantenimiento del nivel de la calcemia y en una excreción adecuada de calcio en orina.

Superación del efecto de la PTH

En ocasiones, la pérdida de calcio del líquido extracelular es tan intensa que la PTH no puede compensarla. Así ocurre en la pancreatitis aguda y en la hiperfosfatiemia aguda e intensa que a menudo acompaña a la insuficiencia renal, trastornos en los que el calcio abandona rápidamente el líquido extracelular. Puede aparecer en seguida una hipocalcemia intensa; la PTH se eleva estimulada por la hipocalcemia, pero el calcio sanguíneo no se normaliza.

Hiperfosfatiemia aguda e intensa

La hiperfosfatiemia intensa se observa en lesiones extensas hísticas o destrucción celular (cap. 331). La mayor liberación de fosfatos por la musculatura unida a la menor capacidad para excretar el fósforo a causa de la insuficiencia renal ocasiona hiperfosfatiemia moderada o intensa, y una hiperfosfatiemia excesiva produce un descenso ligero o moderado del calcio sanguíneo. Esta hipocalcemia suele corregirse cuando las lesiones hísticas se reparan y la función renal se recupera hasta normalizarse los concentraciones de fósforo y creatinina. Puede haber incluso un período de hipercalcemia leve durante la fase oligúrica de recuperación de la función renal. Esta secuencia de hipocalcemia intensa seguida de hipercalcemia ligera indica un depósito abundante de calcio en los músculos y la consiguiente redistribución de parte del calcio al líquido extracelular una vez normalizadas las concentraciones de fosfatos.

Otras causas de hiperfosfatiemia son la hipotermia, insuficiencia hepática masiva y trastornos hematológicos malignos, bien por el elevado recambio celular del cáncer o bien por la destrucción celular causada por quimioterapia.

Tratamiento

El tratamiento tiene como finalidad disminuir el fosfato sanguíneo con la administración de antiácidos fijadores del fosfato y con la diálisis, que suele ser necesaria para tratar la insuficiencia renal. Si hay hipocalcemia intensa y con síntomas puede ser necesario reponer calcio, pero si se administra calcio cuando hay hiperfosfatiemia aparece una tendencia al depósito extraóseo de calcio y al agravamiento de las lesiones hísticas. Las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ pueden ser bajas durante la hiperfosfatiemia y se normalizan durante la fase oligúrica de la recuperación.

Osteítis fibrosa después de la paratiroidectomía

Después de la cirugía de paratiroides es menos frecuente una hipocalcemia intensa porque actualmente la osteítis fibrosa quística es una manifestación poco habitual del hiperparatiroidismo.

Sin embargo, cuando la osteítis fibrosa quística es grave, puede haber déficit importantes de mineral óseo y, después de la paratiroidectomía, la hipocalcemia puede durar días si no se repone el calcio suficiente. Puede ser necesario administrar calcio por vía parenteral; la adición de calcitriol y de complementos orales de calcio a veces debe mantenerse durante semanas o entre uno y dos meses, hasta que se hayan rellenado los defectos óseos (lo que resulta beneficioso para el esqueleto), lo cual permite la interrupción del calcio parenteral o disminuir la cantidad aportada.

Diagnóstico diferencial de la hipocalcemia

Es necesario asegurarse de que existe una verdadera hipocalcemia; además, la hipocalcemia aguda transitoria puede ser una manifestación de diversas enfermedades agudas y graves, como se señaló anteriormente. Sin embargo, es frecuente que la *hipocalcemia crónica* pueda atribuirse a unos pocos trastornos que cursan con PTH nula o ineficaz. Los criterios clínicos importantes son la duración de la enfermedad, signos y síntomas de los trastornos asociados, y existencia de manifestaciones que sugieran un trastorno hereditario. La historia nutricional puede servir para identificar un aporte escaso de calcio y vitamina D en ancianos, y los antecedentes de ingestión excesiva de alcohol pueden ser la pista de un déficit de magnesio.

El hipoparatiroidismo y el PHP son enfermedades que en general duran toda la vida, desde que aparecen (aunque no siempre) en la adolescencia; por eso, la aparición reciente de hipocalcemia en un adulto suele obedecer a déficit nutricional, insuficiencia renal o trastornos intestinales que producen déficit o ineficacia de la vitamina D. Las intervenciones quirúrgicas del cuello, aunque sean antiguas, pueden asociarse al desarrollo de hipoparatiroidismo posoperatorio tardío. El antecedente de un trastorno convulsivo suscita el tema de los antiepilépticos. Los defectos del desarrollo, especialmente en la niñez y adolescencia, apuntan a veces al diagnóstico del PHP. El raquitismo y diversos síndromes y deformidades neuromusculares pueden indicar una acción ineficaz de la vitamina D, bien por carencia de la misma o bien por defectos de su metabolismo.

La combinación de *calcio bajo con fósforo alto* sin que exista insuficiencia renal ni destrucción hística masiva equivale casi siempre a hipoparatiroidismo o a PHP. Un *calcio bajo con fósforo bajo* apunta hacia una carencia o ineficacia de la vitamina D, con lo que disminuye la acción de la PTH sobre el metabolismo del calcio, aunque no sobre el aclaramiento de fosfato. La relativa ineficacia de la PTH cuando hay déficit de vitamina D, los tratamientos anticonvulsivos, trastornos gastrointestinales y defectos metabólicos hereditarios de la vitamina D producen hiperparatiroidismo secundario compensador. La acción excesiva de la PTH sobre el transporte de fosfato en el túbulo renal explica la pérdida renal de fosfato y la hipofosfatiemia.

Puede haber excepciones a esto. La mayoría de las formas de hipomagnesemia se deben a carencias nutricionales prolongadas, como las que se ven en los alcohólicos crónicos, y aunque la hipocalcemia obedece principalmente a la ausencia aguda de PTH, las cifras de fosfato suelen disminuir y no elevarse, como en el hipoparatiroidismo. La insuficiencia renal crónica suele asociarse a hipocalcemia y a hiperfosfatiemia, a pesar del hiperparatiroidismo secundario.

El diagnóstico suele confirmarse con las técnicas de radioinmunoanálisis de la PTH, con pruebas de los metabolitos de la vitamina D, y midiendo la respuesta de AMP cíclico urinario a la PTH exógena. En el hipoparatiroidismo hereditario y adquirido y en la hipomagnesemia intensa, la PTH es indetectable o normal, y este hallazgo en un paciente con hipocalcemia va en favor de hipoparatiroidismo y no de una acción ineficaz de la PTH, donde incluso una ligera hipocalcemia se asocia a niveles elevados de PTH. Por tanto, la imposibilidad de encontrar niveles altos de PTH confirma el diagnóstico de hipoparatiroidismo; las concentraciones elevadas indican la existencia de hiperparatiroidismo secundario, como ocurre en muchas situaciones en que la hormona es ineficaz por existir alteraciones asociadas de la acción de la vitamina D. Puede ser útil analizar la 25(OH)D y la $1,25(OH)_2D$. Una 25(OH)D baja o en límites bajos de la normalidad sugiere déficit de vitamina D por falta de exposición a la luz solar, por ingestión insuficiente de vitamina D o por malabsorción intestinal. Una concentración baja de $1,25(OH)_2D$ junto con concentraciones elevadas de PTH apuntan hacia una acción ineficaz de la PTH; sus causas comprenden insuficiencia renal crónica, déficit intenso de vitamina D, raquitismo dependiente de vitamina D tipo I y PHP. Por la anamnesis se detecta si la hipocalcemia leve, raquitismo e hipofosfatiemia se deben a un tratamiento anticonvulsivo.

Tratamiento

Estados hipocalcémicos

El tratamiento del hipoparatiroidismo, la PHP, insuficiencia renal crónica y defectos hereditarios del metabolismo de la vitamina D consiste en el empleo de complementos de calcio y de vitamina D o de sus metabolitos. La vitamina D propiamente dicha es el tratamiento sustitutivo más barato y se emplea muchas veces para tratar el hipoparatiroidismo no complicado y los trastornos asociados a una acción ineficaz de la vitamina D. Cuando se emplea profilácticamente vitamina D, como en los ancianos o en pacientes tratados por mucho tiempo con anticonvulsivos, el margen de innocuidad es mayor que cuando se emplean metabolitos más potentes. Sin embargo, la mayoría de los trastornos que se tratan prolongadamente con vitamina D para corregir hipocalcemia requieren cantidades 50 a 100 veces mayores que las dosis de reposición diarias porque hay déficit de la formación de $1,25(OH)_2D$. En esos casos, la innocuidad de la vitamina D no es mayor que la de los metabolitos activos, ya que un tratamiento en dosis altas puede producir intoxicación (a causa de la acumulación en la grasa). El calcitriol tiene un comienzo de acción más rápido y también una vida media biológica breve.

Para evitar el raquitismo de los sujetos sanos se necesitan 200 U (5 μg/día) de vitamina D o de calcifediol y dosis menores de calcitriol (0.25 a 1 μg/día). En cambio, en el hipoparatiroidismo se requieren normalmente de 4 000 a 12 000 U (1 a 3 mg) de vitamina D_2 o D_3; las dosis de calcifediol también son altas (varios cientos de microgramos al día). La dosis de calcitriol permanece invariable en el hipoparatiroidismo, pues el defecto se encuentra en la hidroxilación efectuada por la 25(OH)D-1α-hidroxilasa.

Los pacientes con hipoparatiroidismo deben tomar 2 o 3 g diarios de calcio elemental por vía oral. Ambos agentes, la vitamina D o el calcitriol, y el calcio oral se pueden modificar en forma independiente. Si la hipocalcemia alterna con episodios de hipercalcemia en pacientes más inestables con hipoparatiroidismo, la administración de calcitriol y tiazidas, como se ha señalado antes, puede facilitar el tratamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bastepe M, Jüppner H: Pseudohypoparathyroidism: New insights into an old disease. Endocrinol Metab Clin North Am 29:569, 2000 [PMID: 11033761]

Bilezikian JP, Potts JT Jr: Asymptomatic primary hyperparathyroidism: New issues and new questions—bridging the past with the future. J Bone Min Res 17(Suppl 2):N57, 2002

Bilezikian JP et al: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. J Bone Min Res 17(Suppl 2):N2, 2002

Chen H et al: Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: A combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. Surgery 126:1021, 1999

Finkelstein JS: Medical management of hypercalcemia, in *Endocrinology*, 4th ed, L DeGroot, JL Jameson (eds). Philadelphia, Saunders, 2001, p 1101

Herbert SC et al: Role of the Ca^{2+}-sensing receptor in divalent mineral ion homeostasis. J Exp Biol 200:295, 1997

Major P et al: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 19:558, 2001 [PMID: 11208851]

Nemeth EF et al: Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. Proc Natl Acad Sci USA 95:4040, 1998 [PMID: 9520489]

Potts JT Jr et al (eds): Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 6 (Suppl 2):S1, 1991

———: Parathyroid hormone and parathyroid hormone–related peptide in calcium homeostasis, bone metabolism, and bone development: The proteins, their genes, and receptors, in *Metabolic Bone Disease*, LV Avioli, SM Krane (eds). New York, Academic, 1997, p 51

Reid R et al: Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 346:653, 2002 [PMID: 11870242]

Salusky IB et al: The renal osteodystrophies, in *Endocrinology*, 4th ed, L DeGroot, JL Jameson (eds). Philadelphia, Saunders, 2001

Segre GV, Potts JT Jr: Differential diagnosis of hypercalcemia, in *Endocrinology*, 4th ed, L DeGroot, JL Jameson (eds). Philadelphia, Saunders, 2001

Silverberg SJ, Bilezikian JP: Primary hyperparathyroidism, in *Endocrinology*, 4th ed., L DeGroot, JL Jameson (eds). Philadelphia, Saunders, 2001

Silverberg SJ et al: Primary hyperparathyroidism: 10-year course with or without parathyroid surgery. N Engl J Med 332:1249, 1999

Stewart AF et al: Malignancy-associated hypercalcemia, in *Endocrinology*, 4th ed, L DeGroot, JL Jameson (eds). Philadelphia, Saunders, 2001

Thakker RV: Molecular genetics of parathyroid disease. Curr Opin Endocrinol Diab 3:521, 1996

Wermers RA et al: Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism. Am J Med 104:115, 1998 [PMID: 9528728]

Yu S et al: Variable and tissue-specific hormone resistance in heterotrimeric Gs protein α-subunit ($G_s\alpha$) knockout mice is due to tissue-specific imprinting of the $G_s\alpha$ gene. Proc Natl Acad Sci USA 95:8715, 1998 [PMID: 9671744]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Osteoporosis: introducción

La osteoporosis, trastorno caracterizado por resistencia ósea disminuida, es preponderante entre las mujeres posmenopáusicas pero también ocurre a varones y a mujeres con trastornos subyacentes o factores mayores de riesgo relacionados con desmineralización ósea. Sus principales manifestaciones clínicas son fracturas vertebrales y de la cadera, aunque estas lesiones pueden ocurrir en cualquier parte del esqueleto. La osteoporosis afecta a más de 10 millones de personas en Estados Unidos, pero sólo se diagnostican y tratan proporciones muy pequeñas de casos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

La *osteoporosis* se define como reducción de la masa ósea (o de la densidad ósea) o como presencia de una fractura por fragilidad. La pérdida de tejido óseo produce deterioro de la estructura del esqueleto, y la combinación de ambos aspectos tiene como consecuencia un riesgo notablemente incrementado de sufrir fracturas. Con base en la recomendación de un comité de la OMS, la osteoporosis se define desde el punto de vista operativo como densidad ósea ubicada 2.5 desviaciones estándar (*standard deviations*, SD) por debajo de la media observada en adultos jóvenes sanos de raza y género similares: también se hace referencia a este valor como *puntuación T* menor de 2.5. Los casos que se encuentran en el extremo más bajo de los límites de lo normal para personas jóvenes (puntuación T mayor de 1 SD por debajo de la media) se definen como individuos con densidad ósea baja, y se consideran con riesgo incrementado de osteoporosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

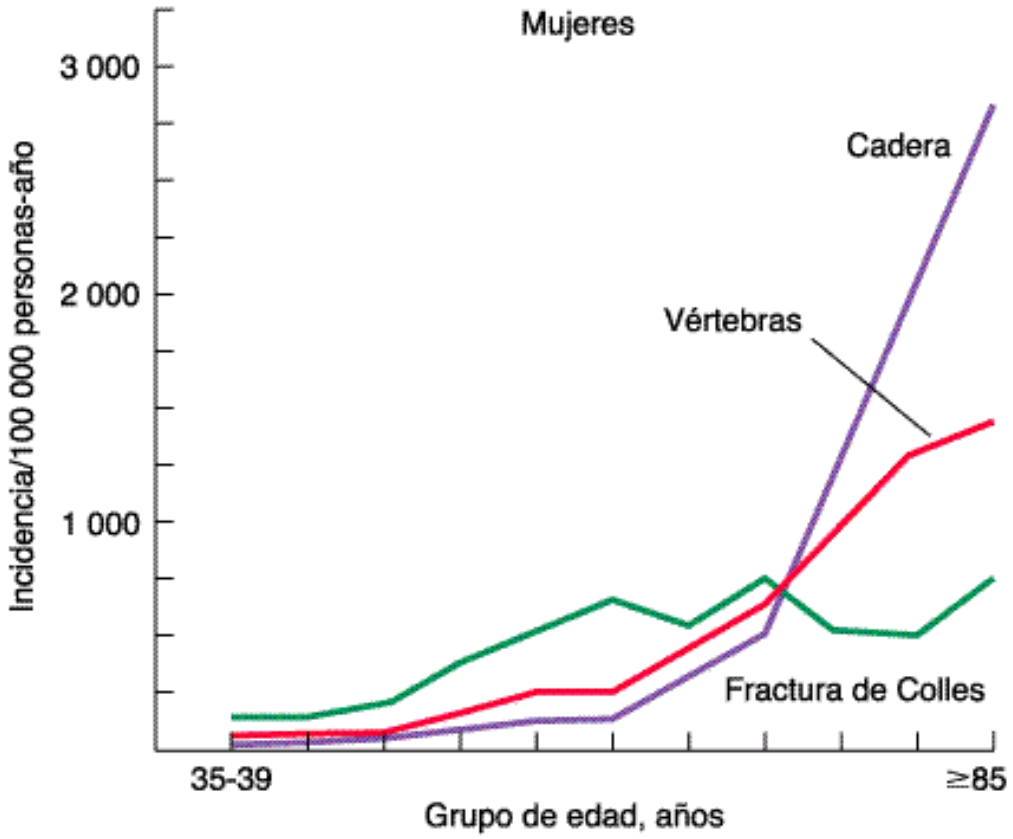
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

En Estados Unidos hasta ocho millones de mujeres y dos millones de varones tienen osteoporosis (puntuación T<−2.5) y otros 18 millones de individuos presentan niveles de masa ósea que pueden suponerles un mayor riesgo de padecer osteoporosis (p. ej., masa ósea de puntuación T<−1.0). La osteoporosis aparece con mayor frecuencia al incrementarse la edad, a medida que se pierde progresivamente tejido óseo. En las mujeres, la pérdida de la función ovárica en la menopausia (habitualmente hacia los 50 años) precipita pérdida ósea rápida, de tal modo que la mayoría cumple los criterios de la osteoporosis hacia los 70 a 80 años de edad.

La epidemiología de las fracturas sigue una tendencia similar a la de la pérdida de densidad ósea. Las fracturas del radio distal se incrementan en frecuencia antes de los 50 años y alcanzan la meseta a los 60, con tan sólo un moderado incremento relacionado con la edad a partir de entonces. Por el contrario, las incidencias de fracturas de cadera se duplican cada cinco años después de los 70 años de edad (fig. 333-1). Estos aspectos epidemiológicos definidos pueden relacionarse con la manera en que sufren caídas las personas conforme envejecen, pues son menos las que ocurren sobre el brazo estirado y más las que se producen directamente sobre la cadera. Suceden por lo menos 1.5 millones de fracturas cada año en Estados Unidos como consecuencia de la osteoporosis. El número total de fracturas seguirá aumentando conforme lleguen a la senectud cada vez más miembros de la población.

FIGURA 333-1.

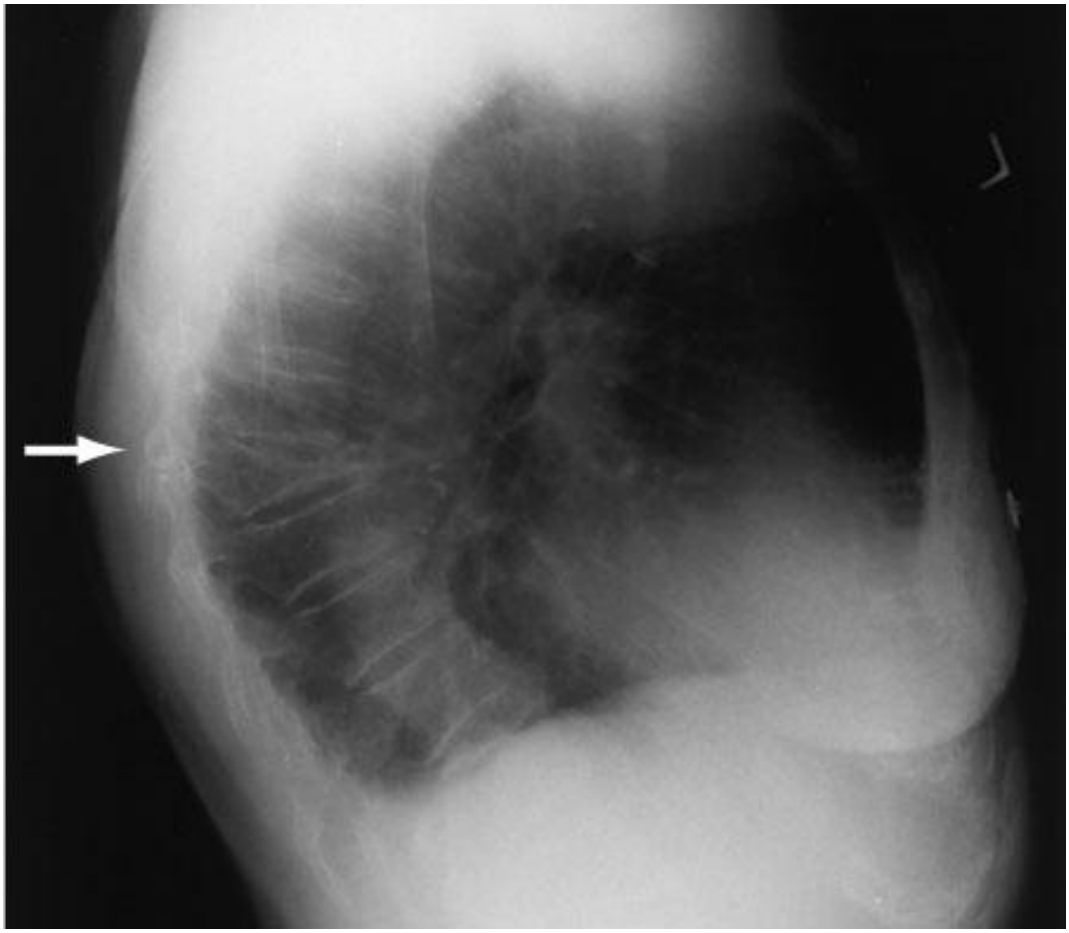


Epidemiología de las fracturas vertebral, de cadera y de Colles con la edad. (Adaptado de *LJ Melton III,* en *BL Riggs, LJ Melton II [eds]: Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management, 2d ed. Rochester, MN, Mayo Foundation, 1995.*)

En Estados Unidos cada año se producen cerca de 300 000 fracturas de cadera, la mayoría de las cuales requiere ingreso hospitalario e intervención quirúrgica. La probabilidad de que un individuo de raza blanca de 50 años de edad sufra una fractura de cadera durante su vida es de 14% para las mujeres y 5% para los varones. El riesgo para los estadounidenses de raza negra es mucho más bajo (alrededor de la mitad de estas tasas). Las fracturas de cadera se asocian con una elevada incidencia de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (20 a 50%), y una tasa de mortalidad entre 5 y 20% durante los primeros meses tras la cirugía.

En Estados Unidos se producen anualmente 700 000 aplastamientos vertebrales. Tan sólo una fracción de éstos se identifican clínicamente, ya que la mayoría son relativamente asintomáticos y tan sólo se identifican de forma casual mediante radiografías realizadas con otros propósitos (fig. 333-2). Las fracturas vertebrales rara vez requieren hospitalización, pero se asocian con morbilidad a largo plazo y con ligero incremento de la mortalidad. Las fracturas múltiples producen disminución de la talla (con frecuencia de varios cm), cifosis, dolor y molestias secundarias relacionadas con la alteración de la vía mecánica de la espalda. Las fracturas dorsales pueden asociarse con enfermedad restrictiva pulmonar, mientras que las lumbares pueden asociarse con síntomas abdominales, como distensión, saciedad precoz y estreñimiento.

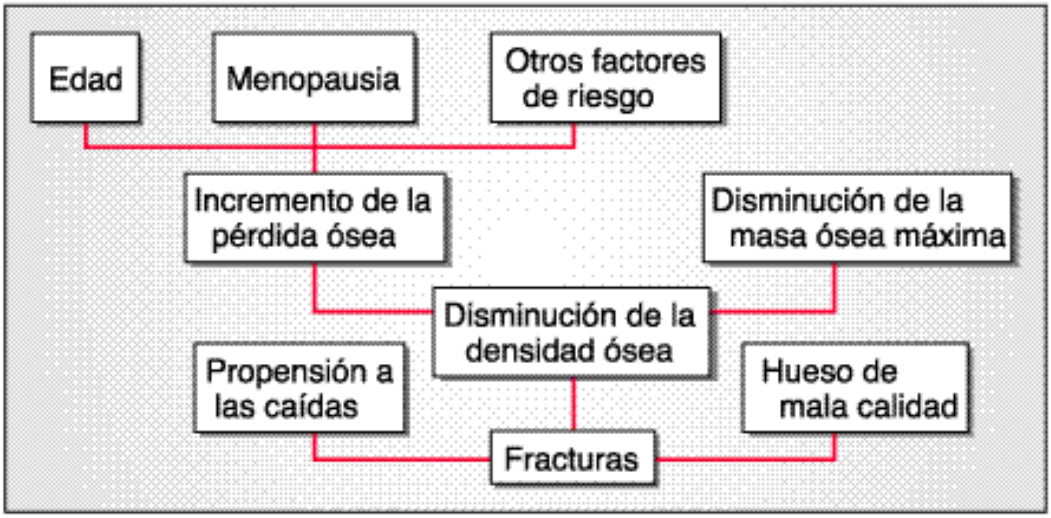
FIGURA 333-2.



Radiografía lateral de columna que muestra una intensa osteopenia y una grave deformidad en cuña (compresión anterior grave).

En Estados Unidos se producen cerca de 250 000 fracturas de la muñeca cada año. También suceden en caso de osteoporosis fracturas de otros huesos (con una cifra aproximada de 300 000 cada año), lo que no es sorprendente dado que la pérdida de hueso es un fenómeno generalizado. Las fracturas de la pelvis y del húmero proximal están muy bien asociadas con la osteoporosis. Aunque algunas fracturas son claramente la consecuencia de un traumatismo importante, el umbral de fractura se reduce en un hueso osteoporótico (fig. 333-3). En el cuadro 333-1 se muestra una lista de los factores de riesgo habituales de las fracturas osteoporóticas. Antes de que se produzca la fractura son factores pronósticos de riesgo independientes los antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas y bajo peso corporal. Las enfermedades crónicas que incrementan el riesgo de caída o de fragilidad, como las demencias, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple, también incrementan el riesgo de fracturas.

FIGURA 333-3.



Factores que favorecen las fracturas osteoporóticas.

Cuadro 333-1. Factores de riesgo de las fracturas osteoporóticas

No modificables
Antecedentes personales de fracturas como adulto
Antecedentes de fracturas en familiares de primer grado
Sexo femenino
Edad avanzada
Raza caucásica
Demencia
Potencialmente modificables
Consumo activo de cigarrillos
Bajo peso corporal (<58 kg)
Déficit de estrógenos
Menopausia precoz (<45 años u ooforectomía bilateral)
Amenorrea premenopáusica prolongada (>1 año)
Bajo consumo de calcio
Alcoholismo
Alteración de la agudeza visual a pesar de una corrección adecuada
Caídas recurrentes
Actividad física inadecuada
Mala salud y fragilidad

En Estados Unidos y Europa las fracturas relacionadas con la osteoporosis son más frecuentes en mujeres que en varones, probablemente a causa de menor masa ósea máxima, así como por la pérdida posmenopáusica de masa ósea en las mujeres. No obstante, esta diferencia de género en la densidad ósea y el incremento de las fracturas de cadera relacionada con la edad no es tan evidente

en otras culturas, posiblemente por factores genéticos, nivel de actividad física o elementos de la dieta.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

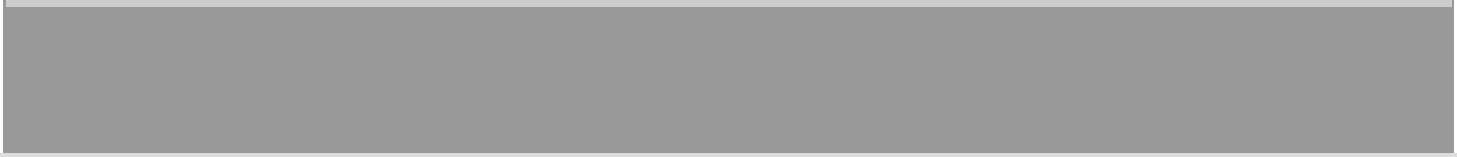
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

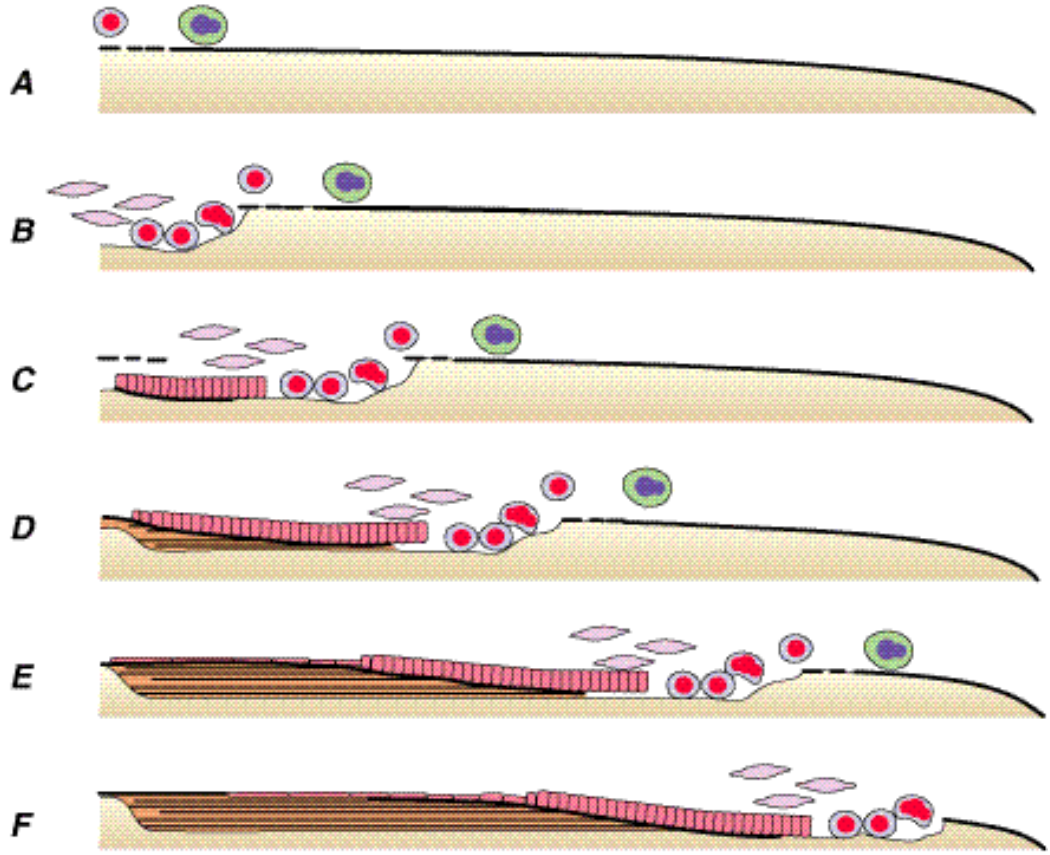
Fisiopatología

Remodelación del hueso

La osteoporosis es consecuencia de la pérdida de hueso por cambios normales relacionados con la edad que se producen en la remodelación ósea, así como por factores intrínsecos y extrínsecos que exageran este proceso. Estos cambios pueden superponerse a una menor masa ósea máxima. En consecuencia, el proceso de remodelación ósea es fundamental para entender la fisiopatología de la osteoporosis (cap. 331). El esqueleto aumenta de tamaño mediante el crecimiento lineal y por aposición de tejido óseo nuevo sobre las superficies externas de la corteza (fig. 333-4). Este último proceso es el fenómeno de *modelación* y también permite que los huesos largos se adapten en su forma a las fuerzas que actúan sobre ellos. El incremento de la producción de hormonas sexuales en la pubertad es imprescindible para que se produzca la maduración máxima del esqueleto, que alcanza su nivel más alto de masa y densidad al principio de la edad adulta. La nutrición y el estilo de vida también son elementos importantes en el crecimiento, aunque los factores genéticos son los principales determinantes de la masa ósea máxima y densidad esquelética. Numerosos genes controlan el crecimiento del esqueleto, de la masa ósea máxima y el tamaño corporal, pero es probable que existan genes distintos que controlen la estructura y densidad esquelética. A partir de estudios en gemelos se ha calculado que se heredan de 50 a 80% de los caracteres de densidad y tamaño óseo. Aunque la masa ósea máxima es a menudo más baja entre las personas que tienen antecedentes familiares de osteoporosis, no han sido concluyentes los estudios de relación de los posibles genes [receptor de vitamina D; colágena del tipo I, receptor de estrógenos (*estrogen receptor*, ER), interleucina (IL) 6; por último, factor I del crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor*, IGF) I] y de la masa ósea, el recambio de hueso y la prevalencia de las fracturas. Los estudios de enlace sugieren que hay un locus genético sobre el cromosoma 11 relacionado con masa ósea elevada. Hace poco se identificó una familia con masa ósea extremadamente elevada con una mutación puntual en LRP5, proteína relacionada con una lipoproteína receptora de baja densidad.

FIGURA 333-4.





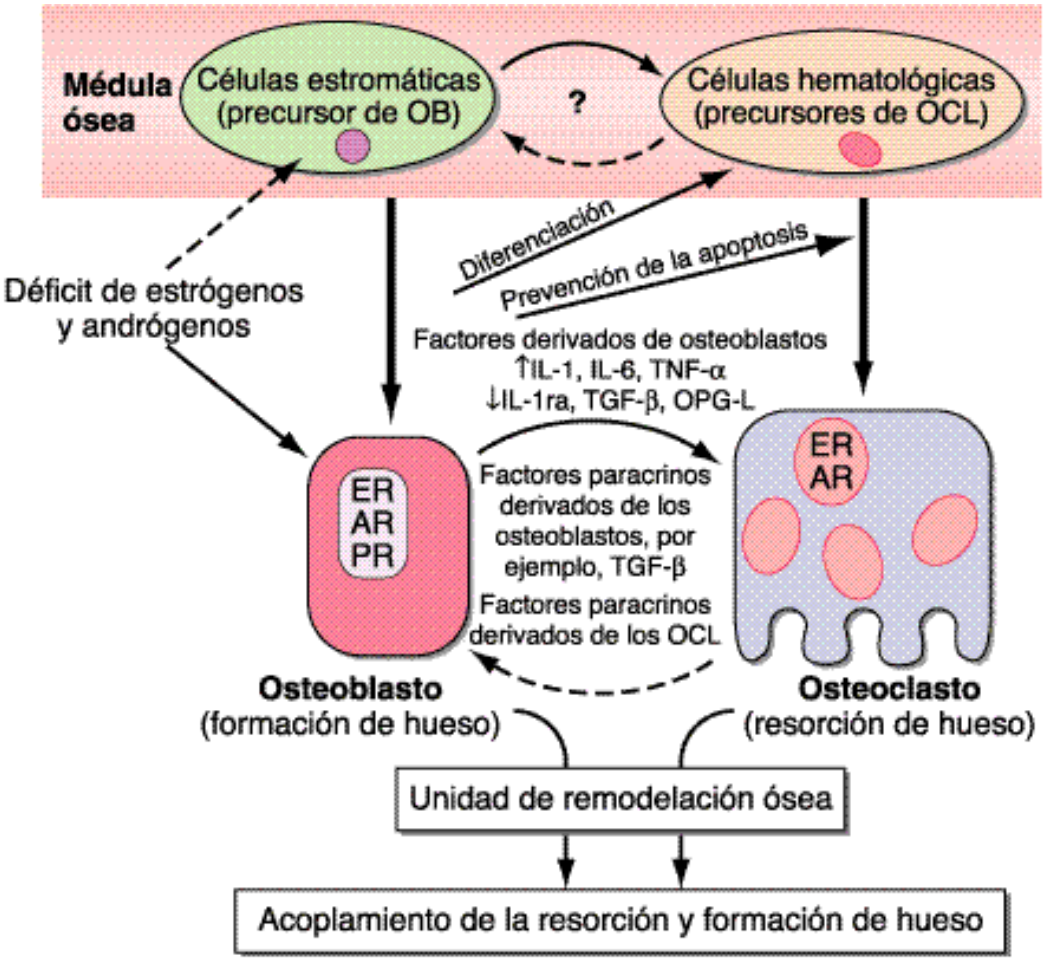
Mecanismo de la remodelación ósea. La unidad molecular básica (*basic molecular unit,* BMU) se mueve a lo largo de la superficie trabecular a una velocidad de 10 μm/día. La figura muestra la remodelación que tiene lugar en unos 120 días. *A.* Origen de la BMU. Las células tapizadoras se contraen para exponer el colágeno y atraer los preosteoclastos. *B.* Los osteoclastos se funden en células multinucleadas que reabsorben una cavidad. Las células mononucleares continúan la resorción y los preosteoblastos son estimulados para proliferar. *C.* Los osteoblastos se alinean al final de la cavidad y comienzan a formar osteoide (negro). *D.* Los osteoblastos continúan la formación y mineralización. El osteoide previo empieza a mineralizarse (líneas horizontales). *E.* Los osteoblastos se aplanan. *F.* Los osteoblastos se convierten en células tapizadoras, el hueso remodelado en la superficie inicial (a la izquierda del dibujo) es ahora completado, pero la BMU todavía sigue avanzando (hacia la derecha). [Adaptado de: *SM Ott,* en *JP Bilezikian et al., (eds): Principles of Bone Biology, vol. 18. San Diego, Academic Press, 1996, pp 231-241.*]

La remodelación ósea tiene dos funciones primarias: 1) reparar las microlesiones óseas para conservar la resistencia del esqueleto, y 2) obtener calcio del esqueleto para conservar la concentración sérica de este ion. La remodelación puede ser activada por lesiones óseas microscópicas resultantes de cargas excesivas o acumuladas. En las demandas agudas de calcio participa la resorción mediada por osteoclastos lo mismo que el transporte de calcio por los osteocitos.

La remodelación ósea es regulada también por varias hormonas circulantes, entre ellas estrógenos, andrógenos, vitamina D y hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH), así como por factores del crecimiento producidos a nivel local como IGF-I e IGF-II, factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) beta, péptido relacionado con la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP), diversas interleucinas, prostaglandinas y factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF). La citocina encargada de la comunicación entre el

osteoblasto y el osteoclasto se ha denominado RANK o ligando osteoprotegerina (cap. 331). El receptor osteoclástico para esta proteína se denomina también RANK. Hay un señuelo humoral para el ligando RANK que se denomina osteoprotegerina (fig. 333-5). Al parecer la modulación del reclutamiento y la actividad del osteoclasto está relacionada con la interacción entre estos tres factores.

FIGURA 333-5.



Acciones e interacciones de los esteroides con los factores de crecimiento y citocinas en las células óseas en los sitios de resorción y formación de hueso. Los estrógenos inhiben los osteoclastos (OCL), las células que median la resorción ósea y estimulan los osteoblastos (OB), células que median la formación de hueso. Los OB producen muchos factores de crecimiento y citocinas que median la acción de los estrógenos, algunas de las cuales regulan indirectamente los OCL. El déficit de estrógenos estimula la producción en los OB de IL-1, IL-6 y TNF-α (e inhibe la apoptosis y prolonga el ciclo vital de los OCL). El déficit de estrógenos disminuye la IL-1ra, lo que provoca incremento de la sensibilidad de los OCL a la IL-1. El déficit de estrógenos también disminuye la producción de TGF-β y OPG-L, factores que median la apoptosis de los osteoclastos. Las líneas continuas indican vías demostradas y las líneas de puntos vías peor definidas. ER, receptor de estrógenos; AR, receptor de andrógenos (*androgen receptor*); OPG, osteoprotegerina; OPG-L, osteoprotegerina-ligando; IL, interleucina; IL-1ra, antagonista del receptor de interleucina 1 (*interleukin 1 receptor antagonist*); TGF-β, factor transformador del crecimiento beta; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa. (Adaptado de *TC Spelsberg et al.: Mol Endocrinol 13:819, 1999.*)

Otros factores que pueden influir son la nutrición (particularmente la ingestión de calcio) y el nivel de actividad física. El resultado final de este proceso de remodelación es que el hueso reabsorbido

es sustituido por una cantidad equivalente de tejido óseo nuevo. De este modo la masa del esqueleto permanece relativamente constante después de alcanzar su punto máximo en la edad adulta. Sin embargo, después de los 30 a los 45 años el proceso de resorción y formación se desequilibra y la resorción excede a la formación. Este desequilibrio puede comenzar a diferentes edades y varía según las zonas del esqueleto; se intensifica en mujeres después de la menopausia. La pérdida excesiva de hueso puede deberse a incremento de la actividad osteoclástica, disminución de la actividad de los osteoblastos, o a ambos. Además, el incremento de la frecuencia de activación de la remodelación puede magnificar el pequeño desequilibrio que se observa en cada unidad remodeladora.

En el hueso trabecular, si los osteoclastos penetran en la trabécula, no dejan espacio para que se forme hueso nuevo, y por lo tanto pueden provocar pérdida rápida de masa ósea. En el hueso cortical el incremento de la activación de la remodelación crea un hueso más poroso. El efecto de este aumento de la porosidad sobre la fuerza del hueso cortical puede ser poco importante si no cambia el diámetro total del hueso. Sin embargo, la disminución de la aposición de hueso nuevo sobre la superficie perióstica, junto con el incremento de la resorción endocortical del hueso, disminuye la resistencia biomecánica de los huesos largos. Incluso un ligero incremento de los patrones de pérdida ósea normales aumenta el riesgo de fractura osteoporótica.

Calcio nutricional

La masa ósea máxima puede resultar trastornada por la ingestión insuficiente de calcio, entre otros factores nutricionales (calorías, proteínas y otros minerales) durante el crecimiento, lo que origina incremento del riesgo de osteoporosis en una etapa ulterior de la vida. Durante la etapa de la vida adulta, la ingestión de calcio en cantidades insuficientes induce hiperparatiroidismo secundario e incremento de la tasa de remodelación a fin de conservar normales las concentraciones séricas de este ion. La PTH estimula la hidroxilación de la vitamina D en el riñón, lo que tiene como consecuencia incremento de las concentraciones de 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$] y aumento de la absorción del calcio por el tubo digestivo. La PTH reduce además la pérdida renal de calcio. Aunque estas son reacciones homeostáticas apropiadas a corto plazo para ajustar la economía del calcio, los efectos a largo plazo son dañinos para el esqueleto a causa del desequilibrio sostenido en los sitios de remodelación.

El consumo diario total de calcio menor de 400 mg probablemente es perjudicial para el esqueleto, aunque existen más dudas sobre el consumo entre 600 y 800 mg, que es la cantidad promedio de calcio que ingieren los adultos en Estados Unidos. Las cantidades diarias recomendadas son de 1 000 a 1 200 mg para adultos, lo que permite acomodarse a la heterogeneidad de la población en el control del equilibrio del calcio (cap. 60).

Vitamina D

(véase también el cap. 331) La deficiencia grave de vitamina D produce raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. Se cuenta con pruebas acumulativas de que la deficiencia de vitamina D

puede ser más preponderante que lo que se creía, de manera particular entre individuos que se encuentran en riesgo incrementado como los ancianos, en quienes viven en latitudes nórdicas, así como en personas que experimentan desnutrición, malabsorción o enfermedades hepáticas o renales crónicas. La deficiencia leve de vitamina D [concentraciones de 25-hidroxivitamina D de 50 nmol/L (20 ng/ml) o menos] origina hiperparatiroidismo secundario compensador y es un factor de riesgo importante de osteoporosis y fracturas. En algunos estudios se ha demostrado que proporciones mayores de 50% de los pacientes internados manifiestan características bioquímicas de deficiencia de vitamina D, entre ellas concentraciones incrementadas de PTH y fosfatasa alcalina y concentraciones disminuidas de calcio ionizado. Se ha demostrado en mujeres que viven en latitudes nórdicas que sus concentraciones de vitamina D disminuyen durante los meses del invierno. Esta disminución se acompaña de pérdida ósea estacional impresionante, que refleja aumento del recambio de hueso. Está aumentando la prevalencia de la deficiencia leve de vitamina D incluso entre personas ambulatorias sanas. El tratamiento con esta vitamina puede hacer que se normalicen sus concentraciones [más de 50 μmol/L (20 ng/ml)] y prevenir el incremento acompañante de remodelación ósea, pérdida de hueso y fracturas. Se ha comprobado también la reducción de las tasas de fractura entre los habitantes de latitudes nórdicas que tienen una ingestión más alta de vitamina D y concentraciones más elevadas de 25-hidroxivitamina D [25(OH) D] (véase más adelante en este capítulo).

Estado estrogénico

El déficit de estrógenos probablemente provoca pérdida ósea por dos mecanismos distintos, aunque interrelacionados: 1) la activación de nuevos sitios de remodelación ósea, y 2) la exageración del desequilibrio entre la formación y resorción ósea. Los cambios en la frecuencia de activación producen pérdida transitoria de hueso hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio entre la formación y resorción. No obstante, el desequilibrio en la remodelación produce disminución permanente de la masa que sólo puede corregirse con una remodelación durante la cual la formación de hueso exceda a la resorción. Además, la mera presencia de más sitios de remodelación en el esqueleto incrementa la probabilidad de que las trabéculas sean perforadas, eliminando así la capa sobre la que se puede formar nuevo hueso y acelerando la pérdida de tejido óseo.

El estado de deficiencia estrogénico más frecuente es la interrupción de la función ovárica en el momento de la menopausia, que se produce como media a los 51 años de edad. De este modo, con la actual esperanza de vida, una mujer normal vivirá alrededor de 30 años sin el aporte ovárico de estrógenos. Los mecanismos por los que la deficiencia de estrógenos produce pérdida de hueso se resumen en la figura 333-5. Las células de la médula ósea (macrófagos, monocitos, precursores de osteoclastos, células cebadas), así como las células óseas (osteoblastos, osteocitos, osteoclastos) expresan ER alfa y beta. El efecto neto de la deficiencia de estrógenos es un incremento del reclutamiento de osteoclastos, y quizá de su actividad. Los estrógenos pueden ser también importantes para determinar el tiempo de vida de las células óseas controlando la velocidad de

apoptosis. De este modo, en situaciones de carencia estrogénica, el tiempo de vida de los osteoblastos disminuye, mientras que aumenta la longevidad de los osteoclastos.

Dado que la remodelación se inicia por la superficie del hueso, ello conlleva que el hueso trabecular (que tiene una superficie considerablemente mayor [80% del total] que el cortical) se verá preferentemente afectado por el déficit de estrógenos. Las fracturas aparecen antes en los sitios donde el hueso trabecular tiene más importancia para la resistencia ósea; en consecuencia, las que se producen primero son las fracturas vertebrales como consecuencia de la falta de estrógenos.

Actividad física

La inactividad, como el reposo prolongado en cama o la parálisis, producen pérdida de masa ósea significativa. Por el contrario, los deportistas tienen una masa ósea mayor que la población general. Estos cambios de la masa esquelética son más intensos cuando el estímulo comienza durante el crecimiento y antes de alcanzar la pubertad. Los adultos son menos capaces que los niños de incrementar la masa ósea después de la restitución de la actividad física. Los datos epidemiológicos apoyan los efectos beneficiosos del esqueleto para incrementar de forma importante y crónica la actividad física. El riesgo de fracturas es más bajo en las comunidades rurales y en los países donde la actividad física se mantiene hasta la ancianidad. Sin embargo, cuando se inicia el ejercicio durante la vida adulta los efectos de la actividad física moderada son leves, con incremento de la masa ósea de 1 a 2% según los resultados de los estudios a corto plazo (menos de dos años de duración). Se afirma que los individuos más activos tienden a sufrir menos caídas y son más capaces de protegerse al caer, con lo que reducen su riesgo de experimentar fracturas.

Enfermedad crónica

Varias enfermedades genéticas y adquiridas se asocian con incremento del riesgo de osteoporosis (cuadro 333-2). Los mecanismos que contribuyen a la pérdida de hueso son específicos para cada enfermedad, y habitualmente son la consecuencia de múltiples factores, como la nutrición, reducción de los niveles de actividad física y factores que afectan a las tasas de remodelación ósea.

Cuadro 333-2. Enfermedades asociadas con incremento del riesgo de osteoporosis generalizada en adultos

Estados hipogonadales
Síndrome de Turner
Síndrome de Klinefelter
Anorexia nerviosa
Amenorrea hipotalámica
Hiperprolactinemia
Otros estados hipogonadales primarios y secundarios
Trastornos endocrinos

Síndrome de Cushing
Hiperparatiroidismo
Tirotoxicosis
Diabetes mellitus tipo 1
Acromegalia
Insuficiencia suprarrenal
Trastornos nutricionales y gastrointestinales
Desnutrición
Nutrición parenteral
Síndromes de malabsorción
Gastrectomía
Enfermedad hepática grave, especialmente cirrosis biliar
Anemia perniciosa
Trastornos reumatológicos
Artritis reumatoide
Espondilitis anquilosante
Enfermedades y cánceres hematológicos
Mieloma múltiple
Linfoma y leucemia
Producción de péptido relacionado con hormona paratiroidea (PTHrP) asociado con tumores malignos
Mastocitosis
Hemofilia
Talasemia
Trastornos hereditarios seleccionados
Osteogénesis imperfecta
Síndrome de Marfan
Hemocromatosis
Hipofosfatasia
Enfermedades por depósito del glucógeno
Homocistinuria
Síndrome de Ehlers-Danlos
Porfiria
Síndrome de Menkes
Epidermólisis ampollosa

Otros trastornos
Inmovilización
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Embarazo y lactancia
Escoliosis
Esclerosis múltiple
Sarcoidosis
Amiloidosis

Medicación

Un gran número de fármacos que se utilizan en la práctica clínica pueden tener efectos negativos sobre el esqueleto (cuadro 333-3). Los *glucocorticoides* son una causa frecuente de osteoporosis inducida por la medicación. Con frecuencia no es posible determinar el grado en que la osteoporosis se relaciona con el empleo de glucocorticoides o con otros factores, ya que el tratamiento se superpone con los efectos de la enfermedad primaria, que por sí misma puede asociarse también con pérdida de la masa ósea (p. ej., artritis reumatoide). Las dosis excesivas de hormona tiroidea pueden acelerar la remodelación ósea y producir pérdida de masa ósea.

Cuadro 333-3. Fármacos asociados con incremento del riesgo de osteoporosis en adultos
Glucocorticoides
Ciclosporina
Fármacos citotóxicos
Anticonvulsivos
Exceso de alcohol
Exceso de tiroxina
Aluminio
Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas
Heparina
Litio

Otros fármacos tienen menos efectos negativos sobre el esqueleto que las dosis farmacológicas de glucocorticoides. Los *anticonvulsivos* parecen incrementar el riesgo de osteoporosis, aunque muchos individuos afectados tienen también un déficit de vitamina D, ya que los anticonvulsivos que inducen el sistema del citocromo P450 alteran también el metabolismo de la vitamina D. Los pacientes sometidos a trasplante tienen un alto riesgo de sufrir una rápida pérdida de masa ósea y fracturas no sólo por los glucocorticoides, sino también por el tratamiento con otros *inmunodepresores*, como ciclosporina y tacrolimo (FK506). Además, estos pacientes con frecuencia

presentan alteraciones metabólicas subyacentes, como insuficiencia hepática o renal, que predisponen a pérdida ósea.

Tabaquismo

Cuando se fuma durante mucho tiempo, los cigarrillos tienen efectos negativos sobre la masa ósea, que pueden estar mediados por la acción tóxica directa sobre los osteoclastos, o de forma indirecta modificando el metabolismo de los estrógenos. Como media, las fumadoras de cigarrillos alcanzan la menopausia de uno a dos años antes que la población general. El tabaquismo de cigarrillos produce también efectos secundarios que pueden modular el estado del esqueleto incluso enfermedades intercurrentes de vías respiratorias y de otros tipos, debilidad, disminución del nivel de ejercicio, mala nutrición y necesidad de medicaciones adicionales (p. ej., glucocorticoides para la enfermedad pulmonar).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

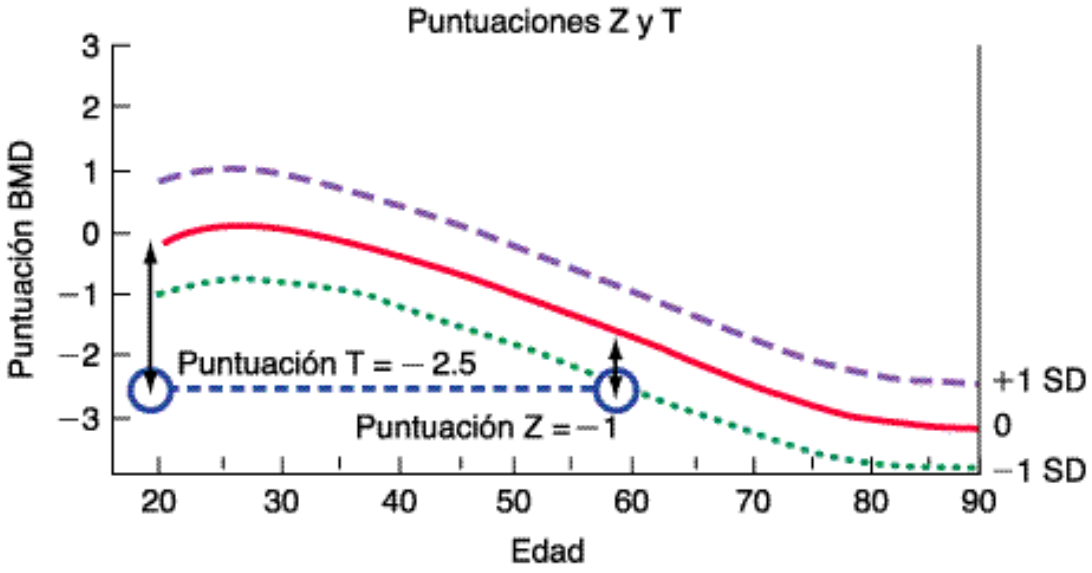
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Medición de la masa ósea

Actualmente se dispone de varias técnicas no cruentas que permiten determinar la masa o densidad del esqueleto. Son la absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (*dual-energy x-ray absorptiometry*, DXA), la absorciometría por rayos X de un solo nivel de energía (*single-energy x-ray absorptiometry*, SXA), tomografía computadorizada (*computed tomography,* CT) cuantitativa y la ecografía.

La DXA es una técnica radiológica muy exacta que se ha convertido en la referencia para medir la densidad ósea en la mayor parte de los hospitales. Aunque se puede utilizar para medir cualquier lugar del esqueleto, las mediciones clínicas habitualmente se realizan en la columna lumbar y cadera. Se han desarrollado aparatos portátiles de DXA que miden el talón (calcáneo), antebrazo (cúbito y radio) o dedos (falanges), y también se pueden utilizar para medir la composición del hueso. En la técnica con DXA se utilizan rayos X de doble energía para calcular el área de tejido mineralizado, y el contenido mineral se divide por el área, que se corrige parcialmente en función del tamaño corporal. Sin embargo, esta corrección es sólo parcial, ya que la DXA es una técnica de exploración bidimensional, y no puede determinar la profundidad o longitud posteroanterior del hueso. De este modo, las personas de tamaño pequeño tienden a presentar una densidad mineral ósea (*bone mineral density*, BMD) menor que la media. Los espolones óseos, que son frecuentes en la osteoartritis, tienden a incrementar falsamente la densidad ósea en la columna. Dado que los aparatos para la DXA son de varios fabricantes, los resultados varían en términos absolutos. En consecuencia, se ha convertido en una práctica normal relacionar los resultados con concentraciones "normales" utilizando puntuaciones T, que comparan los resultados individuales con los de una población joven comparable en raza y género. Otra alternativa son las puntuaciones Z, que comparan resultados individuales con los de la población de la misma edad que también se ajusta al sexo y raza. De este modo, una mujer de 60 años con una puntuación Z de −1 (1 SD por debajo de la media para su edad) podría tener una puntuación T de −2.5 (2.5 SD por debajo de la media para el grupo testigo con individuos jóvenes) (fig. 333-6).

FIGURA 333-6.



Relación entre la puntuación Z y la puntuación T en una mujer de 60 años (BMD, densidad mineral ósea; SD, desviación estándar).

La CT se utiliza principalmente para medir la columna, mientras que la CT periférica se emplea para medir el hueso del antebrazo o la tibia. Actualmente se está investigando su aplicación en la cadera. Los resultados obtenidos con la CT son diferentes de todos los demás disponibles, ya que esta técnica analiza específicamente el hueso trabecular y puede proporcionar una medición real de la densidad (masa de hueso por unidad de volumen). Sin embargo, sigue siendo una técnica cara, implica una importante exposición a la radiación y es menos reproducible.

La ecografía se utiliza para medir la masa ósea calculando la atenuación de la señal cuando pasa a través del hueso o la velocidad con que lo atraviesa. No está claro si la ecografía valora la calidad del hueso, pero esto puede ser una ventaja de la técnica. Dado su relativo bajo coste y su movilidad, la ecografía es útil como técnica de cribado.

Todas las técnicas mencionadas para medir la BMD están aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos basándose en su capacidad para predecir el riesgo de fracturas. La cadera es el sitio de elección para realizar la medición en la mayoría de los individuos, ya que valora directamente la masa ósea en una de las localizaciones más frecuentes de las fracturas. Cuando se realizan medidas de la cadera con la DXA, es necesario medir al mismo tiempo la columna. En individuos más jóvenes, como mujeres perimenopáusicas, las medidas de la columna pueden ser un indicador más sensible de la pérdida de masa ósea.

Cuándo se debe medir la masa ósea

Las indicaciones clínicas desarrolladas por la National Osteoporosis Foundation recomiendan cuantificar la masa ósea en mujeres posmenopáusicas, suponiendo que tienen factores de riesgo para la osteoporosis además de la edad, sexo y déficit de estrógenos. Las guías de referencia recomiendan además que se mida la masa ósea a *todas* las mujeres de aproximadamente 65 años de edad, posición que ha sido ratificada por la U.S. Preventive Health Services Task Force. En el cuadro 333-4 se encuentran resumidos los criterios de Medicare aprobados para el reembolso de los

casos con problemas de la densidad mineral ósea.

Cuadro 333-4. Indicaciones aprobadas por la FDA para las pruebas de densidad mineral ósea[a]
Mujeres con déficit de estrógenos y riesgo clínico de osteoporosis
Alteraciones vertebrales en la radiología indicativas de osteoporosis (osteopenia, fracturas vertebrales)
Tratamiento con glucocorticoides equivalente a ≥7.5 mg de prednisona, o duración del tratamiento >3 meses
Hiperparatiroidismo primario
Vigilancia de la respuesta a un fármaco aprobado por la FDA para la osteoporosis
Repetir las mediciones de la BMD con intervalos de más de 23 meses, o con mayor frecuencia si está médicamente justificado

[a] Criterios adaptados de la Bone Mass Measurement Act, de 1998.

Nota: FDA, Food and Drug Administration, de Estados Unidos; BMD, densidad mineral ósea.

Cuándo dar tratamiento con base en los resultados de la medición de la densidad mineral ósea

Diversas guías de referencia sugieren que las personas deben someterse a tratamiento cuando la medición de su densidad mineral ósea (BMD) es de más de 2.5 SD por debajo del valor medio para adultos jóvenes (puntuación T de −2.5 o más baja). Debe considerarse también la necesidad de administrar tratamiento a mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo si la BMD de su cadera es menor de −2.0. Como el riesgo de fractura aumenta de manera continua conforme van reduciéndose las puntuaciones T, no existe un nivel umbral crítico y, en consecuencia, será necesario individualizar las decisiones terapéuticas. Sin duda debe valorarse con mucho cuidado el estado clínico tomando en consideración la edad, antecedentes de fracturas, peso y antecedentes familiares de osteoporosis. Más aún, deberá considerarse al recambio óseo elevado, de manera particular en ancianos, como factor independiente de riesgo de fracturas que justifica instaurar el tratamiento a un nivel de BMD más elevado.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

La transición perimenopáusica es una buena oportunidad para iniciar la discusión sobre los factores de riesgo de osteoporosis y para considerar las indicaciones de realizar una prueba para medir la BMD. La historia clínica y exploración física cuidadosas permitirán identificar los factores de riesgo de osteoporosis. Una puntuación Z baja incrementa las sospechas de una enfermedad secundaria. La pérdida de talla mayor de 2.5 a 3.8 cm es una indicación para realizar radiografías que permitan descartar fracturas vertebrales asintomáticas, al igual que lo es la presencia de una cifosis significativa o de dolor de espalda, particularmente si aparece después de la menopausia. En pacientes que presentan fracturas es importante asegurarse de que éstas se deben realmente a un traumatismo o a osteoporosis y no a una enfermedad maligna subyacente. Esto suele quedar claro con las radiografías utilizadas habitualmente, pero algunas veces es necesario realizar una CT, resonancia magnética o gammagrafía.

Pruebas de laboratorio habituales

No existe un algoritmo establecido para el estudio de las mujeres con osteoporosis. Un estudio general con análisis completo de sangre, calcio sérico y, quizás, calcio en orina es útil para identificar causas selectas de pérdida de masa ósea, especialmente en mujeres con fracturas o con puntuaciones Z muy bajas. Una concentración sérica de calcio elevado sugiere hiperparatiroidismo o un tumor maligno, mientras que una concentración baja puede reflejar desnutrición y osteomalacia. En presencia de hipercalcemia la medición del nivel sérico de PTH puede permitir distinguir entre el hiperparatiroidismo (PTH elevada) y una enfermedad maligna (PTH baja), y una concentración alta de PTHrP puede ayudar a demostrar la presencia de hipercalcemia humoral relacionada con cáncer (cap. 332). El calcio bajo en orina (<50 mg/24 h) sugiere osteomalacia, desnutrición o malabsorción; el calcio elevado en orina (>300 mg/24 h) es indicativo de hipercalciuria y debe ser investigado. La hipercalciuria se produce principalmente en tres situaciones: 1) pérdida renal de calcio, que es más frecuente en varones con osteoporosis; 2) hipercalciuria absortiva, que puede ser idiopática o asociarse con incremento de la $1,25(OH)_2D$ en enfermedades granulomatosas, o 3) enfermedad maligna, o trastornos asociados con recambio óseo excesivo, como la enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo e hipertiroidismo.

El posible hipertiroidismo puede confirmarse mediante medición de la hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH). Cuando hay sospecha clínica de síndrome de Cushing,

será necesario medir las concentraciones urinarias de cortisol libre o la concentración sérica de éste en ayuno después de administrar dexametasona durante la noche. Cuando se sospechan enfermedad intestinal, malabsorción o desnutrición, será necesario valorar las concentraciones séricas de albúmina y colesterol y la citología hemática completa. Podría anunciar malabsorción asintomática el descubrimiento de anemia (macrocítica por deficiencia de vitamina B_{12} o folato, o microcítica por deficiencia de hierro) o bien el de concentraciones séricas bajas de colesterol o el de concentraciones urinarias bajas de calcio. Si éstas u otras características sugieren malabsorción, habrá necesidad de valorar el caso más a fondo. En la actualidad se encuentra enfermedad celíaca asintomática con frecuencia creciente; el diagnóstico puede establecerse mediante mediciones de anticuerpos antigliadina, antiendomisiales o antitransglutaminasa, pero podría requerir también biopsia endoscópica. Suele ofrecer confirmación el estudio con una dieta sin gluten (cap. 275). Cuando se encuentra osteoporosis acompañada de síntomas como erupciones, manifestaciones de alergia múltiple, diarrea o bochornos, deberá excluirse la posibilidad de mastocitosis mediante medición de histamina en orina recolectada durante 24 h o de triptasa en suero.

El mieloma puede enmascararse y manifestarse como osteoporosis generalizada, aunque a menudo lo hace con dolor óseo y lesiones características en "sacabocado" en las radiografías. Para excluir este diagnóstico se requieren electroforesis sérica y urinaria y medición de cadenas ligeras en orina. Puede requerirse también biopsia de médula ósea para descartar la presencia de mieloma (en pacientes con resultados dudosos de la electroforesis), y también puede recurrirse a ella para excluir la presencia de mastocitosis, leucemia y otros trastornos medulares infiltrativos, como enfermedad de Gaucher.

Biopsia ósea

El marcado con tetraciclinas del esqueleto permite determinar la tasa de remodelación, así como valorar otras enfermedades metabólicas óseas. El empleo actual de pruebas para determinar la BMD, combinadas con estudios hormonales y marcadores biomecánicos de remodelación ósea han sustituido en buena medida a las biopsias de hueso.

Marcadores bioquímicos

Existen varios marcadores bioquímicos que proporcionan un índice de la tasa global de remodelación ósea (cuadro 333-5). Estos marcadores están relacionados principalmente con la *formación* o *resorción ósea*. Miden la tasa global de remodelación de hueso en un solo punto en el tiempo. Su aplicación clínica se ha visto obstaculizada por la variabilidad biológica (en parte relacionada con los ritmos circadianos), así como por la variabilidad analítica.

Cuadro 333-5. Marcadores bioquímicos de metabolismo óseo de aplicación clínica

Formación de hueso
Fosfatasa alcalina sérica específica del hueso
Osteocalcina sérica
Péptido sérico de procolágeno de tipo I
Resorción ósea
N-telopéptido entrecruzado en suero y orina
C-telopéptido entrecruzado en suero y orina
Desoxipiridinolina libre total urinaria
Hidroxiprolina urinaria
Fosfatasa ácida sérica resistente a tartrato
Sialoproteína ósea sérica
Glucósidos de hidroxilisina urinarios

La mayor parte de los marcadores de remodelación no predicen las tasas de pérdida ósea con suficiente exactitud como para poder utilizar esta información desde el punto de vista clínico. Sin embargo, los marcadores de resorción ósea pueden ayudar a predecir el riesgo de fracturas, especialmente en individuos ancianos. En mujeres de 65 años o más, cuando los resultados de la densidad ósea están por encima de los umbrales de tratamiento mencionados antes, un nivel alto de resorción ósea debe inclinar al médico a empezar el tratamiento. La principal aplicación de los marcadores bioquímicos es vigilar la respuesta al tratamiento. Con la introducción de los nuevos antirresortivos, la remodelación del hueso desciende rápidamente, haciéndolo antes la resorción que la formación de hueso. La inhibición de la resorción ósea es máxima entre los tres y seis meses. De este modo, la medición de la resorción ósea antes de iniciar el tratamiento, y a los cuatro o seis meses, proporciona una estimación más precoz de la respuesta del paciente que una densitometría ósea. Es posible comprobar la disminución de los marcadores resortivos después del tratamiento con bisfosfonatos o estrógenos; este efecto es menos marcado después del tratamiento con raloxifeno o calcitonina intranasal. Una respuesta al tratamiento del marcador bioquímico es particularmente útil en pacientes asintomáticos y ayuda a garantizar el cumplimiento a largo plazo. Son también de utilidad los marcadores del recambio óseo para vigilar los efectos de la PTH, o la administración de la teriparatida, que incrementa con rapidez la formación de hueso y resorción ósea ulterior.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Tratamiento de las fracturas osteoporóticas

La atención de los pacientes con osteoporosis con frecuencia implica tratar tanto las fracturas agudas como la enfermedad subyacente. La fractura de cadera casi siempre exige reparación quirúrgica si se pretende que el paciente vuelva a andar. Dependiendo de la localización y gravedad de la fractura, el estado de las articulaciones vecinas y el estado general del paciente, las técnicas pueden consistir en reducción abierta y fijación interna con clavos y placas, hemiartroplastias y artroplastias completas. Estas técnicas quirúrgicas se complementan con una intensa rehabilitación para intentar devolver al paciente a su nivel funcional previo a la fractura. Las fracturas de los huesos largos con frecuencia requieren fijación externa o interna, mientras que otras fracturas (p. ej., las vertebrales, de costillas y pélvicas) suelen tratarse sólo con medidas de sostén, y no requieren tratamiento ortopédico específico.

Sólo casi 25 a 30% de las fracturas con compresión vertebral se manifiestan con dolor de espalda brusco. En el caso de las fracturas sintomáticas agudas es necesario administrar analgésicos, del tipo de los antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol, o ambos, combinados algunas veces con un narcótico (codeína y oxicodona). Algunos ensayos clínicos aleatorizados de pequeño tamaño han demostrado que la calcitonina puede reducir el dolor relacionado con las fracturas agudas con compresión vertebral. Una técnica desarrollada recientemente, aunque todavía experimental, consiste en la inyección percutánea de cemento artificial (polimetilmetacrilato) en el cuerpo vertebral (vertebroplastia o cifoplastia); se ha comunicado que esta técnica ofrece un importante alivio del dolor de forma inmediata a la mayoría de los pacientes. No se conocen los efectos a largo plazo, y las conclusiones se basan en estudios de observación efectuados con pacientes que experimentaban dorsalgia intensa y persistente por fracturas vertebrales agudas o subagudas. No se han publicado hasta ahora estudios clínicos de distribución al azar con testigos sobre vertebroplastia o cifoplastia. Para el tratamiento del dolor pueden ser útiles períodos cortos de reposo en cama, aunque en general se recomienda la movilización precoz, porque evita el aumento de la pérdida de masa ósea asociada con la inmovilidad. Ocasionalmente, la movilización precoz se puede facilitar con una férula elástica suave. Con frecuencia se producen espasmos musculares en las fracturas con compresión aguda, que se pueden tratar con relajantes musculares y calor.

El dolor intenso generalmente desaparece entre las seis y 10 semanas. Si aparece dolor crónico probablemente no sea de origen óseo, sino que puede estar relacionado con tensiones anormales en músculos, ligamentos y tendones, o una artritis secundaria de alguna carilla articular asociada con alteraciones de la forma torácica o abdominal. El dolor crónico es difícil de tratar y con frecuencia precisa

de analgésicos, algunas veces hasta narcóticos. Muchas veces es necesario un reposo intermitente frecuente en decúbito dorsal o en posición semirreclinada para permitir que se relajen los tejidos blandos en tensión. Los ejercicios de estiramiento posterior (paravertebrales) pueden ser beneficiosos, al igual que la aplicación de calor ayuda a relajar los músculos y reduce el componente muscular de las molestias. En algunos pacientes pueden ser útiles diversas técnicas físicas, como ultrasonidos y estimulación nerviosa transcutánea. El dolor también se produce en la región del cuello, no como consecuencia de fracturas compresivas (que casi nunca se producen en la columna cervical como consecuencia de osteoporosis), sino por la tensión crónica asociada con los intentos de elevar la cabeza en una persona con cifosis dorsal grave.

Las fracturas vertebrales múltiples se asocian con frecuencia a síntomas citológicos, que no siempre se aprecian correctamente. Los cambios en la configuración del cuerpo y el dolor de espalda pueden provocar deterioro intenso de la propia imagen y depresión secundaria. El equilibrio alterado, precipitado por la cifosis y el movimiento anterior del centro de gravedad del cuerpo, produce miedo a las caídas, una tendencia a permanecer en casa, que se convierte en el comienzo de un proceso de aislamiento social. Estos síntomas a veces pueden aliviarse con apoyo familiar o psicoterapia, o ambas cosas. También puede ser necesario utilizar antidepresivos cuando hay síntomas de esta enfermedad.

Tratamiento de la enfermedad subyacente

Reducción de los factores de riesgo

Los pacientes deben ser intensamente instruidos para reducir la probabilidad de cualquiera de los factores de riesgo asociados con la pérdida de masa ósea y las caídas. Es necesario revisar la medicación para asegurarse de que cualquier medicación con glucocorticoides esté realmente indicada y se esté administrando en las dosis más bajas posibles. En pacientes con tratamiento sustitutivo de hormonas tiroideas se medirá la TSH para asegurarse que se está administrando una dosis adecuada que no sea excesiva, ya que la tirotoxicosis se puede asociar con aumento de la pérdida de masa ósea. En pacientes que fuman se debe hacer todo lo posible para que abandonen el hábito. La reducción de los factores de riesgo de las caídas incluye también el tratamiento del abuso de alcohol y la revisión de la medicación para detectar cualquier fármaco que pueda producir hipotensión ortostática o sedación, incluidos los hipnóticos y ansiolíticos. Si se produce nicturia se reducirá la frecuencia urinaria si es posible (p. ej., disminuyendo o modificando la administración de diuréticos), ya que el levantarse en mitad de la noche es un motivo frecuente de caídas. Es necesario instruir a los pacientes sobre los dispositivos de seguridad ambiental para eliminar los alambres expuestos, cuerdas de cortina, alfombras resbaladizas y mesas móviles. También deben evitar el andar con calcetines sobre suelos de madera, comprobar el estado de las alfombras (particularmente en las escaleras) e iluminar adecuadamente los caminos a los cuartos de baño y fuera de la casa. También es recomendable tratar los problemas de visión, particularmente si son de percepción de la profundidad, que se asocian específicamente con aumento del riesgo de caídas. Los pacientes ancianos con deterioro neurológico (p. ej., ictus, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer) tienen un riesgo particularmente elevado de caídas y deben ser supervisados y cuidados por personal especializado.

Necesidades nutricionales

Calcio

Existe un gran número de datos que indica que la ingestión óptima de calcio reduce la pérdida de masa ósea y suprime el recambio de hueso. En el cuadro 333-6 se muestran las últimas recomendaciones procedentes de una publicación del Institute of Medicine. Los National Health and Nutritional Evaluation Studies (NHANES) han documentado de forma constante que la ingestión media de calcio está muy por debajo de estas recomendaciones. La fuente preferida de calcio son los productos lácteos y otros alimentos, aunque muchos pacientes requieren además otros complementos. Los alimentos que sirven como fuente de calcio son los lácteos (leche, yogur y queso) y los alimentos enriquecidos, como ciertos cereales, panqueques, aperitivos, jugos y galletitas. Algunos de estos alimentos enriquecidos contienen tanto calcio por ración como la leche.

Cuadro 333-6. Ingestión adecuada de calcio

Grupo de edad	Ingestión diaria de calcio que se considera adecuada, mg/día
Niños pequeños (1-3 años)	500
Niños mayores (4-8 años)	800
Adolescentes y adultos jóvenes (9-18 años)	1 300
Varones y mujeres (19-50 años)	1 000
Varones y mujeres (>51 años)	1 200

Nota: En el embarazo y la lactancia las necesidades son las mismas que en la mujer no embarazada (p. ej., 1 300 mg/día en adolescentes/adultos jóvenes y 1 000 mg/día en 19 años o más).

Fuente: Adaptado del Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Washington DC, 1997. National Academy Press.

Si son necesarios los complementos de calcio, deben administrarse en una cantidad de 600 mg o menos por dosis, ya que la absorción del calcio disminuye con el aumento de la dosis. Los complementos deben calcularse en función del contenido de calcio elemental del preparado, y no a partir del peso de la sal de calcio (cuadro 333-7). Los complementos de calcio que contienen carbonato deben tomarse con los alimentos, ya que precisan de ácido para solubilizarse. Los complementos de citrato de calcio se pueden tomar en cualquier momento.

Cuadro 333-7. Contenido de calcio elemental de diversos preparados orales de calcio

Preparado de calcio	Contenido de calcio elemental
Citrato de calcio	60 mg/300 mg
Lactato de calcio	80 mg/600 mg
Gluconato de calcio	40 mg/500 mg
Carbonato cálcico	400 mg/g
Carbonato cálcico + 5 μg de vitamina D_2 (OsCal 250)	250 mg/comprimido
Carbonato cálcico (Tums 500)	500 mg/comprimido

Fuente: SM Krane y MF Holick, cap. 355 en HPIM, 14a edición, 1998.

Diversos ensayos clínicos controlados de calcio más vitamina D han confirmado la reducción de la tasa de fracturas clínicas, incluidas las de cadera (casi 20 a 30% de reducción del riesgo). Todos los estudios recientes con fármacos se han realizado en el contexto de la sustitución de calcio (con o sin vitamina D). De este modo, se ha convertido en la práctica diaria asegurar una ingestión adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis, independientemente de que reciban o no otro tratamiento farmacológico adicional.

Aunque los efectos secundarios de los complementos de calcio son mínimos, en pacientes con antecedentes de cálculos renales es necesario medir el calcio en orina de 24 h antes de iniciar el tratamiento para evitar la aparición de hipercalciuria.

Vitamina D

La vitamina D se sintetiza en la piel bajo la influencia del calor y la luz ultravioleta (cap. 331). Sin embargo, grandes segmentos de la población no logran obtener vitamina D suficiente para conservar lo que se considera en la actualidad una provisión suficiente [concentración sérica de 25(OH)D sostenidamente por arriba de 50 μmol/L (20 ng/ml)]. Como la complementación de vitamina D a dosis que satisfagan estas concentraciones séricas es segura y barata, el Institute of Medicine recomienda ingestiones diarias de 200 UI para adultos menores de 50 años de edad, 400 UI para los que tienen de 50 a 70 años, y 600 UI para los mayores de 70 años. Los multivitamínicos suelen contener 400 UI y muchos complementos de calcio contienen también vitamina D. Algunos datos sugieren que los ancianos y enfermos con padecimientos crónicos podrían necesitar dosis más elevadas.

Otros nutrientes

Otros elementos nutrientes, como la sal y la cafeína, pueden tener efectos menores sobre la secreción o absorción del calcio. Para que la carboxilación de la osteocalcina sea óptima es necesario que los niveles de vitamina K sean adecuados. Los estados en los que la nutrición o el metabolismo de la vitamina K están alterados, como en el tratamiento con dicumarínicos a largo plazo, se han asociado con reducción de la masa ósea.

El magnesio abunda en los alimentos y su déficit es muy raro en ausencia de una enfermedad crónica grave. Los complementos de magnesio pueden justificarse en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica, enfermedad celíaca, tratados con antineoplásicos con diarrea grave, desnutrición o

alcoholismo. Los fitoestrógenos de la dieta, que derivan principalmente de los productos de la soja y de las leguminosas (p. ej., garbanzos y lentejas), no son lo suficientemente potentes como para justificar su empleo en lugar de un fármaco para el tratamiento de la osteoporosis.

Los pacientes con fractura de cadera con frecuencia son frágiles y están relativamente desnutridos. Algunos datos sugieren que su evolución puede mejorar cuando se les proporciona complementos de calorías y proteínas. La ingestión excesiva de proteínas puede incrementar la excreción renal de calcio, pero este problema suele corregirse con una ingestión adecuada de éste.

Ejercicio

El ejercicio efectuado por las personas jóvenes aumenta la probabilidad de que logren la masa ósea máxima genéticamente determinada. Los metaanálisis de estudios efectuados con mujeres posmenopáusicas indican que el ejercicio con carga de peso previene la pérdida de hueso, aunque no parece producir un aumento sustancial de la masa ósea. Este efecto beneficioso se disipa si se deja de hacer ejercicio. Esta actividad tiene también buenos efectos sobre la función neuromuscular, y además mejora la coordinación, equilibrio y fuerza, con lo que disminuye el riesgo de experimentar caídas. Un programa para caminar es una buena manera de empezar. Otras actividades, como el baile, deportes de raqueta, esquí a campo traviesa y el empleo de aparatos de gimnasio son también recomendables, dependiendo de las preferencias personales de cada individuo. Incluso las mujeres que no pueden caminar se benefician de nadar o hacer ejercicios en el agua, no tanto por sus efectos sobre el hueso, que son mínimos, como por sus efectos sobre la musculatura. Los hábitos de ejercicio deben ser constantes y deberían realizarse al menos tres veces por semana.

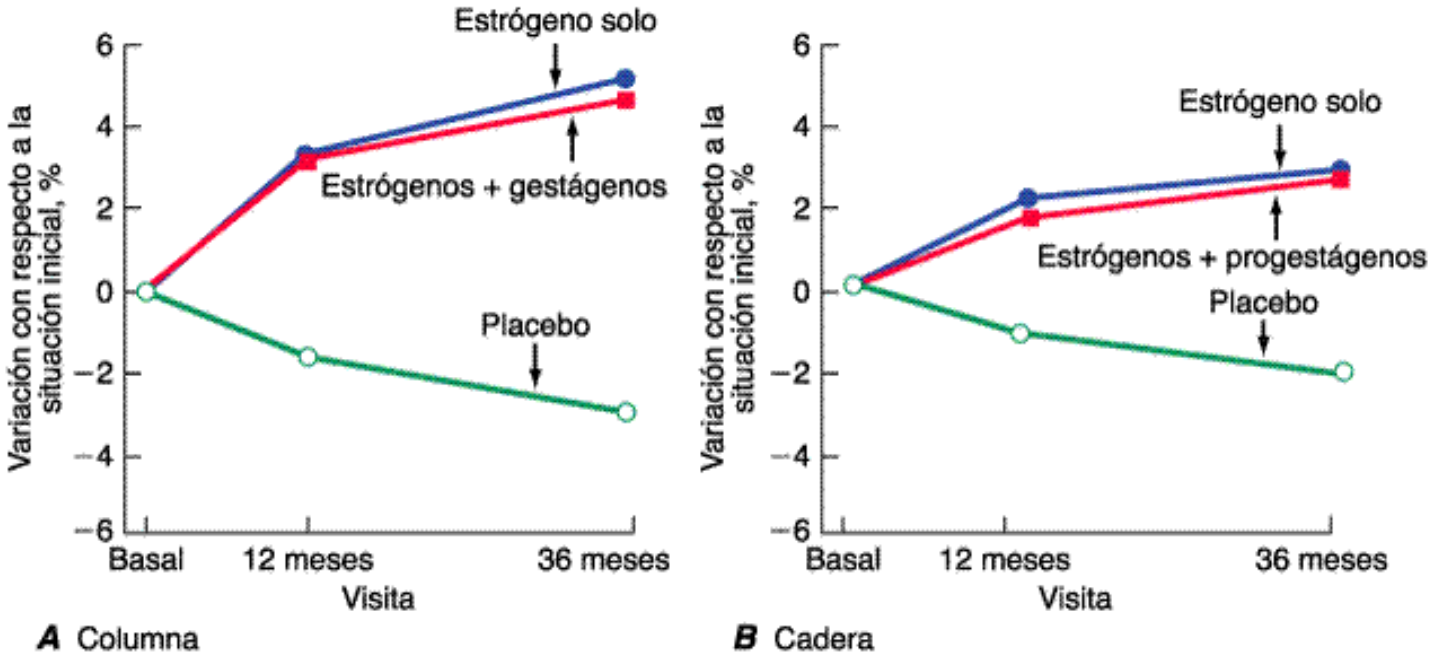
Tratamientos farmacológicos

Hasta muy recientemente, el tratamiento con estrógenos, bien solos o combinados con progestágenos, era la modalidad principal para la prevención o tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, en los últimos 10 años han aparecido nuevos fármacos, y en el futuro inmediato se esperan otros más. Algunos de estos fármacos tratan específicamente la osteoporosis (bisfosfonatos, calcitonina, PTH); otros, como los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (*selective estrogen response modulators*, SERM) tienen efectos más amplios. La disponibilidad de estos fármacos permite ajustar el tratamiento a las necesidades de cada paciente.

Estrógenos

Existen muchos datos procedentes de ensayos clínicos que indican que diversos tipos de estrógenos (estrógenos equinos conjugados, estradiol, estrona, estrógenos esterificados, etinilestradiol y mestranol) reducen el recambio óseo, evitan la pérdida de masa ósea e incluso inducen un ligero incremento de la masa en la columna y cadera, así como de la masa ósea corporal total. Los efectos de los estrógenos se ven en las mujeres con menopausia natural o quirúrgica y en mujeres posmenopáusicas tardías con o sin osteoporosis establecida. Son eficaces y se administran por vía oral o transdérmica. Para estas vías de administración existen en muchos países preparados combinados de estrógenos y progesterona, lo que elimina el problema de tomar dos pastillas o utilizar un parche y un progestágeno oral. Un extenso estudio, conocido como PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial), demostró que los progestágenos C-21 solos no aumentan el efecto de los estrógenos sobre la masa ósea (fig. 333-7).

FIGURA 333-7.



Resultados de diferentes tratamientos hormonales de sustitución sobre la densidad mineral ósea (BMD) en la columna (*A*) y la cadera (*B*). Media del cambio porcentual no ajustado en la BMD de la cadera por asignación de tratamiento y visita: sólo se muestran los participantes que cumplieron el protocolo PEPI. Resultados del estudio Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI). Estrógenos, estrógeno equino conjugado 0.625 mg/día, progestágeno, acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día. (Adaptado de *TL Bush et al.: JAMA 276:1389, 1996.*)

Dosis de estrógenos

Para los estrógenos orales, la dosis recomendada es de 0.3 mg/día de estrógenos esterificados, 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados y 5 µg/día de etinilestradiol. Para los estrógenos transdérmicos, la dosis habitual es de 50 µg de estradiol al día, aunque una dosis más baja puede ser adecuada en algunas mujeres. Los datos sobre la relación entre dosis y reacción de los estrógenos equinos conjugados indican que son eficaces las dosis más bajas.

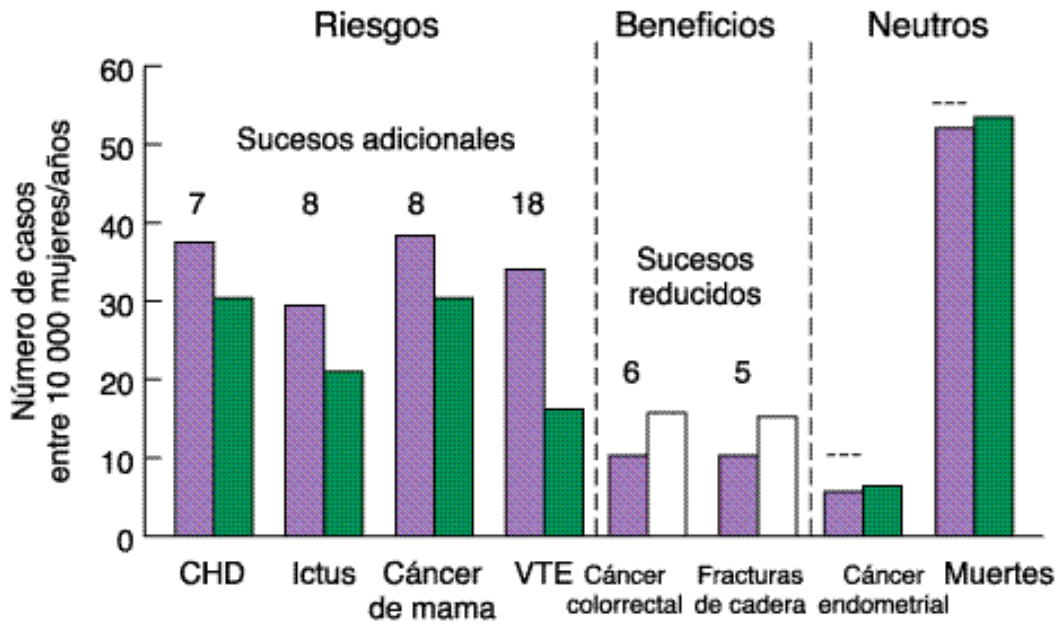
Datos sobre fracturas

Los datos epidemiológicos indican que las mujeres que toman estrógenos de sustitución presentan una reducción de 50%, como media, de las fracturas osteoporóticas, incluidas las de cadera. El efecto beneficioso de los estrógenos es máximo entre las que empiezan pronto el tratamiento de sustitución y lo continúan; este beneficio desaparece después de interrumpirlo, de tal forma que no existe efecto protector residual contra las fracturas a los 10 años de interrumpirlo. El primer estudio clínico efectuado para valorar las fracturas como resultados secundarios, Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS) no demostró efecto alguno del tratamiento hormonal contra las fracturas de la cadera o clínicas de otros sitios en mujeres con arteriopatía coronaria establecida. Estos datos han vuelto de importancia extrema los resultados de la Women's Health Initiative (WHI) (cap. 327). El grupo de estrógenos y progestágenos de la WHI aplicada a más de 16 000 mujeres sanas posmenopáusicas indicó que el tratamiento hormonal reduce el riesgo de fracturas de la cadera en 34% y el de todas las otras fracturas clínicas en 24 por ciento.

Algunos ensayos clínicos han estudiado la incidencia de fracturas de columna como resultado del tratamiento estrogénico. Uno que utilizó dosis altas de estrógenos (2.5 mg de estrógenos equinos conjugados al día) indicaba una llamativa reducción de la incidencia de fracturas vertebrales en el grupo de mujeres tratadas. Otros estudios más pequeños, utilizando dosis de estrógenos más bajas, han demostrado de forma constante que el tratamiento con estrógenos reduce la incidencia de fracturas vertebrales por compresión.

El estudio WHI ha ofrecido hasta estos momentos una gran cantidad de datos sobre los efectos multisistémicos del tratamiento hormonal. Aunque estudios de observación efectuados con anterioridad sugirieron que la restitución de estrógenos podría reducir las cardiopatías, la WHI demostró que el tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos incrementaba el riesgo de sufrir infarto del miocardio letal y no letal en cerca de 29%, lo que confirma los datos obtenidos en el estudio HERS. Otros riesgos relativamente importantes incluyeron el de 40% de ictus, aumento en 100% de los casos de enfermedad venosa tromboembólica y aumento en 26% del cáncer de mama. Análisis subsecuentes han confirmado el riesgo incrementado de ictus y han mostrado aumento de la demencia al doble. Los beneficios añadidos al de reducción de las fracturas señalado con anterioridad incluyeron disminución de 37% en el riesgo de experimentar cáncer de colon. Estos riesgos relativos deben interpretarse a la luz del riesgo absoluto (fig. 333-8). Por ejemplo, entre 10 000 mujeres tratadas con estrógenos y progestágenos durante un año, habrá, en relación con lo esperado, un exceso de ocho ataques cardíacos, ocho cánceres de mama y 18 sucesos tromboembólicos venosos, y reducciones en los números de fracturas de la cadera (cinco casos menos), fracturas clínicas de otros sitios (44 casos menos) y cánceres colorrectales (seis casos menos). Estas cifras deben multiplicarse por los años de tratamiento hormonal. No se observó efecto alguno del tratamiento hormonal sobre el riesgo de cáncer uterino o la mortalidad total.

FIGURA 333-8.



Efectos del tratamiento hormonal sobre las tasas de sucesos (CHD, arteriopatía coronaria [*coronary heart disease*]; VTE, tromboembolia venosa [*venous thromboembolic events*]). (Con autorización de: Women's Health Initiative, WHI HRT Update. Disponible en http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/upd2002.htm, 2002.)

Es importante señalar que los datos encontrados por el estudio WHI se aplican de manera específica al tratamiento hormonal en forma de estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona. En el grupo que sólo recibió estrógenos del estudio WHI aún se están valorando los riesgos y beneficios que plantean estas hormonas administradas sin oposición a las mujeres que se han sometido a histerectomía.

Modo de acción

Se han identificado en el hueso y otros tejidos dos clases de receptores de estrógenos (*estrogen receptor*, ER) alfa y beta. Las células del linaje monocítico expresan ambos tipos de ER, al igual que los osteoblastos. Los efectos mediados por los estrógenos varían según el tipo de receptor. Mediante modelos murinos sometidos a inactivación de los ER se observó que la eliminación de los ERα produce reducción leve de la masa ósea, en tanto que la mutación de los ERβ tiene menos efecto sobre el hueso. Un paciente varón con una mutación homocigota de los ERα tenía una intensa disminución de la densidad ósea, así como alteraciones del cierre epifisario, confirmando la importante función de los ERα en la biología del hueso. El mecanismo de acción de los estrógenos en el hueso es objeto de investigación muy activa (fig. 333-5). Aunque los datos son contradictorios, los estrógenos parecen inhibir directamente los osteoclastos. Sin embargo, la mayoría de los efectos de los estrógenos (y de los andrógenos) en la resorción ósea están mediados indirectamente a través de factores paracrinos producidos por los osteoblastos. Estas acciones son: 1) incremento del IGF-I y del TGF-β, y 2) supresión de IL-1 (alfa y beta), IL-6, TNF-α y síntesis de osteocalcina. Las acciones indirectas de los estrógenos consisten, primordialmente, en disminuir la resorción ósea.

Progestágenos

En las mujeres con útero se prescriben progestágenos diarios o cíclicos durante al menos 12 días al mes, combinados con estrógenos, para reducir el riesgo de cáncer de útero. El acetato de medroxiprogesterona y el acetato de noretindrona atenúan la respuesta de las lipoproteínas de alta densidad a los estrógenos, aunque los gestágenos micronizados no lo hacen. Ni el acetato de medroxiprogesterona ni los gestágenos micronizados parecen tener un efecto independiente sobre el hueso; por su parte, la noretindrona, en dosis más bajas, podría proporcionar un beneficio aditivo. Sobre el tejido mamario los gestágenos podrían incrementar el riesgo de cáncer de mama.

Estrógenos selectivos de tejido, o SERM

Actualmente se están utilizando dos SERM en mujeres posmenopáusicas: el raloxifén, que está aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, y el tamoxifén, aprobado para la prevención y tratamiento del cáncer de mama.

El *tamoxifén* reduce el recambio y pérdida de masa ósea en las mujeres posmenopáusicas en comparación con los grupos tratados con placebo. Estos hallazgos apoyan la idea de que el tamoxifén actúa como un agente estrogénico en el hueso. Existen datos limitados acerca del efecto sobre el riesgo

de fracturas, pero el estudio del Breast Cancer Prevention indicó una posible reducción de las fracturas clínicas, vertebrales, de cadera y de Colles. El principal beneficio del tamoxifén se produce en la incidencia del cáncer de mama. El ensayo de prevención del cáncer de mama indicó que el tamoxifén, administrado durante cuatro a cinco años, reduce la incidencia de cánceres de mama invasores y no invasores nuevos en casi 45% en mujeres que presentan un incremento del riesgo de padecerlo. La incidencia de cánceres mamarios positivos para ER disminuyó en un 65 por ciento.

El *raloxifén* (60 mg/día) tiene efectos sobre el recambio óseo y la masa ósea muy similares a los del tamoxifén, lo que indica que este fármaco también actúa como estrógeno en el esqueleto. Su efecto sobre la densidad ósea (+1.4 a 2.8% frente al placebo en la columna, cadera y masa ósea corporal total) es algo menor que el que se observa con las dosis habituales de estrógenos. El raloxifén reduce la ocurrencia de fracturas vertebrales en 30 a 50%, según la subpoblación tratada; sin embargo, no se cuenta con datos que confirmen que el raloxifén puede reducir el riesgo de fracturas no vertebrales.

El raloxifén, al igual que el tamoxifén y los estrógenos, tiene efectos a través de otros órganos y sistemas. El más positivo parece ser una reducción del cáncer invasor de mama (principalmente de los tumores ER-positivos) del 65% en las mujeres que tomaron raloxifén en comparación con el placebo. A diferencia del tamoxifén, el raloxifén no se asocia con incremento del riesgo de cáncer uterino o de enfermedad uterina benigna. El raloxifén incrementa la ocurrencia de bochornos pero reduce la concentración sérica de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad, lipoproteína y fibrinógeno. En mujeres con alto riesgo de cardiopatía, los datos preliminares sugieren que el raloxifén puede reducir la ocurrencia de lesiones cardíacas y de accidentes vasculares cerebrales en cerca de 40%. Un gran estudio de importancia crucial que se encuentra en ejecución, llamado Raloxifene Use for the Heart (RUTH), valorará más a fondo los resultados sobre la enfermedad vascular y el cáncer de mama.

Mecanismo de acción de los SERM

Todos los SERM se unen a los ER, aunque cada uno produce una configuración única del receptor. Como consecuencia de ello, las proteínas que actúan como coactivadoras o correpresoras específicas se unen al receptor (cap. 317), lo que da lugar a diferentes efectos sobre la transcripción genética, que varían en función de otros factores de transcripción presentes en la célula. Otro aspecto de la selectividad es la afinidad de cada SERM por los diferentes subtipos de ER□ y ERβ, que se expresan de forma distinta en cada tejido. Estos efectos selectivos sobre los tejidos de los SERM ofrecen la posibilidad de ajustar el tratamiento estrogénico a las necesidades de cada mujer y a los factores de riesgo que presenta cada paciente.

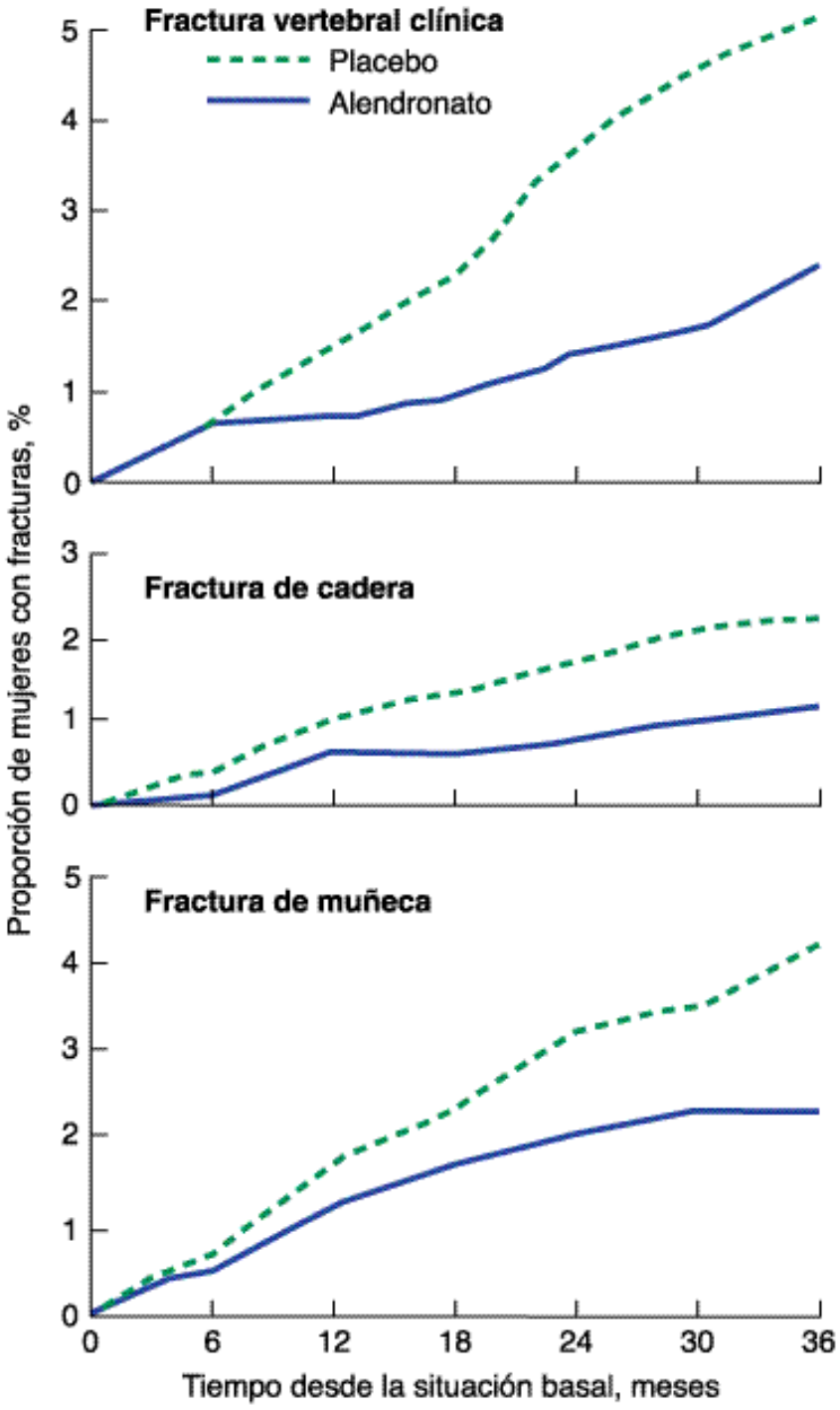
Bisfosfonatos

Tanto el alendronato como el risedronato están aprobados para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y la inducida por esteroides. El alendronato ha sido aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en el varón.

Se ha demostrado que el *alendronato* disminuye el recambio de hueso e incrementa la masa ósea de la columna vertebral en 8% en comparación con lo observado con placebo y el riesgo de fractura de la cadera en 6% en comparación con placebo. Se ha valorado su efecto sobre la ocurrencia de fracturas en múltiples estudios. El Fracture Intervention Trial demostró, en más de 2 000 mujeres con fracturas

vertebrales prevalentes, que el tratamiento diario con alendronato (5 mg/día durante dos años y 10 mg/día durante nueve meses, posteriormente) reduce el riesgo de fracturas vertebrales en 50%, de fracturas vertebrales múltiples hasta en 90% y de fracturas de cadera en 50% (fig. 333-9). Varios ensayos posteriores han confirmado estos hallazgos. Por ejemplo, en un estudio realizado con más de 1 900 mujeres con masa ósea baja y tratadas con alendronato (10 mg/día) frente a placebo, la incidencia de todas las fracturas no vertebrales se redujo aproximadamente en 47% justo al año.

FIGURA 333-9.



Proporciones acumuladas de mujeres con osteoporosis que sufrieron fracturas clínicas vertebrales, de cadera o de muñeca, durante los tres años de tratamiento con alendronato o placebo (FIT 1). (De *DM Black et al.: Lancet 348:1535, 1996.*)

Los estudios en los que compararon la administración de 70 mg de alendronato una vez a la semana con

la de este fármaco a la dosis de 10 mg diarios han demostrado equivalencia con respecto a las reacciones de la masa ósea y de recambio de hueso. Por este motivo, se prefiere en general el criterio terapéutico de tomar el fármaco una vez a la semana a causa de la baja incidencia de efectos adversos sobre el tubo digestivo y la facilidad de su administración. El alendronato debe administrarse con un vaso grande de agua antes del desayuno, ya que los bisfosfonatos se absorben mal. Debido a que puede producir irritación esofágica, está contraindicado en pacientes con estenosis o vaciamiento inadecuado del esófago. Se recomienda que los pacientes se mantengan en posición erecta durante al menos 30 min después de tomar el medicamento para evitar irritación esofágica. Se han descrito casos de esofagitis, úlcera esofágica y estenosis esofágica, pero su incidencia parece ser baja. En los ensayos clínicos los síntomas gastrointestinales en conjunto no fueron diferentes en el grupo tratado con alendronato del tratado con placebo.

El *risedronato* reduce también el recambio de hueso e incrementa la masa ósea. Estudios clínicos controlados han demostrado una reducción de 40 a 50% del riesgo de fracturas vertebrales durante tres años, acompañada de reducción de 40% de los casos de fracturas clínicas no raquídeas. El único estudio clínico diseñado de manera específica para valorar los resultados sobre la ocurrencia de fracturas de la cadera (HIP) indicó que el risedronato redujo en 40% el riesgo de estas fracturas en mujeres que se encontraban en el octavo decenio de la vida con osteoporosis confirmada. Por el contrario, este fármaco careció de eficacia para reducir la incidencia de fracturas de cadera en mujeres ancianas sin osteoporosis comprobada. Estudios efectuados al respecto han demostrado que la administración de 35 mg de risedronato una vez a la semana equivale, desde el punto de vista terapéutico, a la de 5 mg/día de este fármaco. Quienes reciben este tratamiento con risedronato deben tomarlo con un vaso lleno de agua simple (250 ml) para facilitar su llegada al estómago, y no deben recostarse durante los 30 min que siguen a la ingestión. La incidencia de efectos adversos del risedronato sobre el tubo digestivo fue semejante a la observada con placebo.

El *etidronato* fue el primer bisfosfonato que se aprobó para aplicación terapéutica, inicialmente para la enfermedad de Paget del hueso y la hipercalcemia. Este agente se ha utilizado también en estudios de tratamiento de la osteoporosis de menor magnitud que la de los efectuados con el alendronato y el risedronato, pero no lo ha aprobado la FDA para esta aplicación terapéutica. El etidronato tiene, probablemente, cierta eficacia contra la ocurrencia de fracturas vertebrales cuando se administra en un régimen cíclico intermitente (dos semanas de administración y 2.5 meses sin ella). No se ha publicado estudio alguno sobre su eficacia contra las fracturas no vertebrales.

El zoledronato y el ibandronato son bisfosfonatos potentes con regímenes singulares de administración (una vez al año por vía intravenosa, una vez al mes por vía oral), y están actualmente en desarrollo clínico.

Modo de acción

Los bisfosfonatos están relacionados, desde el punto de vista estructural, con los pirofosfatos, compuestos que se incorporan en la matriz ósea. Los bisfosfonatos alteran de manera específica la función de los osteoclastos y reducen su número, en parte al inducir la apoptosis en ellos. Pruebas obtenidas recientemente sugieren que los bisfosfonatos que contienen nitrógeno inhiben también la

prenilación de las proteínas, que constituyen uno de los productos terminales de la vía del ácido mevalónico. Este efecto trastorna el tráfico intracelular de las proteínas y puede tener como resultado final apoptosis. Algunos bisfosfonatos experimentan retención muy prolongada en el esqueleto y ejercen sus efectos a largo plazo.

Calcitonina

La calcitonina es una hormona polipeptídica producida por la glándula tiroides (cap. 332). No está clara su función porque no se ha descrito enfermedad alguna del esqueleto producida por su deficiencia o su exceso. La FDA ha aprobado el empleo de ciertos preparados de calcitonina para tratar la enfermedad de Paget del hueso, hipercalcemia y osteoporosis en mujeres en las que la menopausia ocurrió más de cinco años antes de la prescripción de estos agentes.

La calcitonina inyectable produce pequeños incrementos de la masa ósea de la columna lumbar. Sin embargo, limitan su empleo general la dificultad para administrarla y las reacciones frecuentes que produce, entre ellas náuseas y bochornos. En 1995 se aprobó una presentación de nebulización nasal que contiene calcitonina (200 UI/día) para el tratamiento de la osteoporosis experimentada por mujeres posmenopáusicas. Los resultados de un estudio sugieren que la calcitonina nasal produce incrementos pequeños de la masa ósea y también una reducción pequeña de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en las pacientes tratadas con calcitonina en comparación con lo ocurrido a las que recibieron sólo calcio. No se ha demostrado su eficacia contra las fracturas no vertebrales.

La calcitonina no está indicada en la prevención de la osteoporosis y no es suficientemente potente para evitar la pérdida de masa ósea en mujeres al principio de la menopausia. Como ya se ha dicho, podría tener un efecto analgésico sobre el dolor óseo, tanto en la forma subcutánea como en su presentación nasal.

Mecanismo de acción.

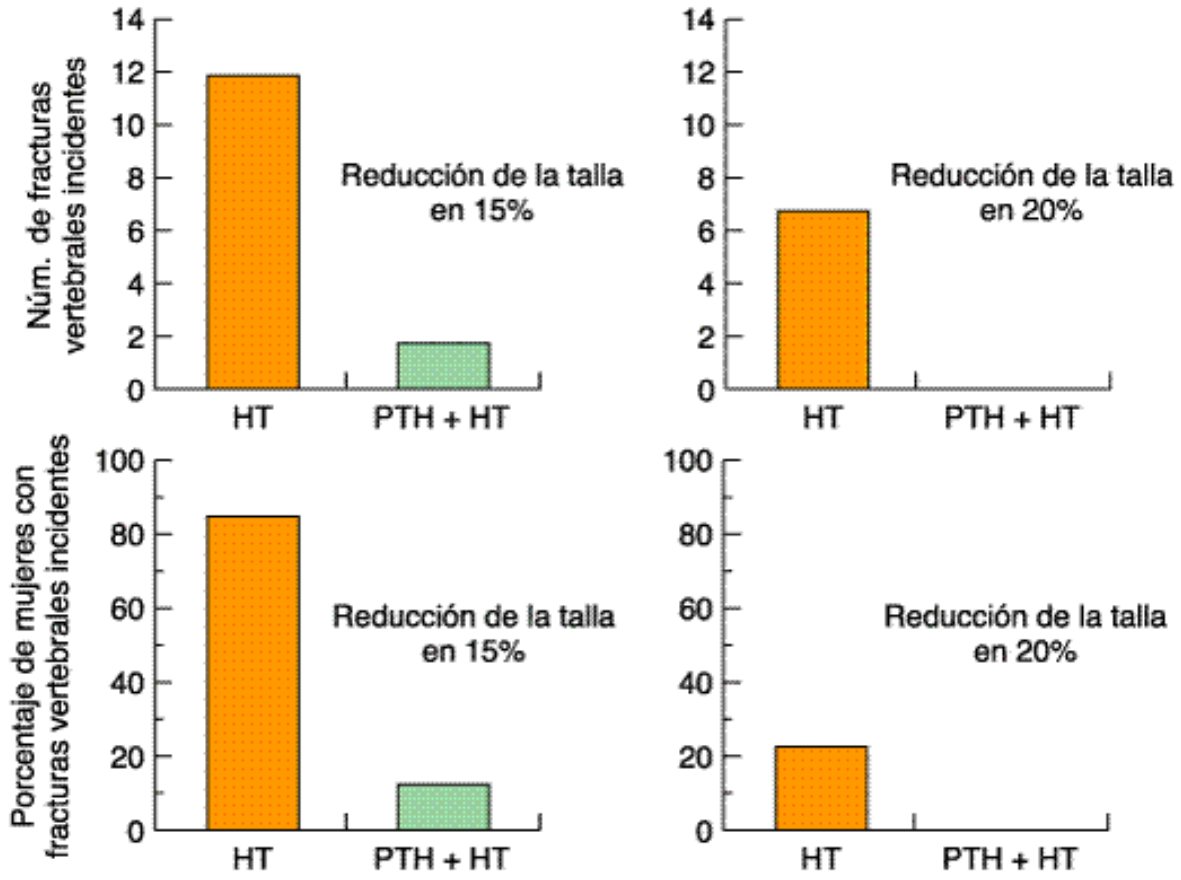
La calcitonina suprime la actividad de los osteoclastos mediante una acción directa sobre el receptor de la calcitonina. Los osteoclastos expuestos a la calcitonina no pueden mantener su actividad en el borde rugoso, que normalmente mantiene un íntimo contacto con el hueso subyacente.

Hormona paratiroidea

La PTH endógena es un péptido de 84 aminoácidos y es el principal regulador de la homeostasis del calcio (cap. 332). Aunque su elevación crónica, como en el hiperparatiroidismo, se asocia con pérdida de masa ósea (particularmente de hueso cortical), la PTH puede ejercer también efectos anabólicos sobre el hueso. En consonancia con este hecho algunos estudios de observación han señalado que las elevaciones leves de PTH se asocian con el mantenimiento de la masa ósea trabecular. Basándose en estos hallazgos se han realizado estudios preclínicos y los primeros estudios clínicos utilizando un análogo exógeno de PTH (1-34 PTH). El primer estudio controlado de distribución al azar con mujeres posmenopáusicas demostró que, cuando la PTH se sobreponía al tratamiento sostenido con estrógenos, producía incrementos sustanciales de la masa ósea (13% durante un período de tres años en comparación con lo producido sólo con estrógenos) y reducía el riesgo de deformidad por compresión vertebral. En un estudio (duración mediana de 19 meses), la administración de 20 μg de PTH(1-34) al día redujo las

fracturas vertebrales en una proporción de 65% y las no vertebrales en una de 45% (fig. 333-10). La PTH (1-34) ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de las personas que padecen osteoporosis (mujeres y varones) que se encuentran en alto riesgo de fracturas. El tratamiento se administra como inyección única diaria durante un máximo de dos años. Aunque no se cuenta con estudios clínicos de distribución al azar que confirmen la necesidad de un agente que se oponga a la resorción ósea después de interrumpir la administración de PTH, es probable, según lo que se ha encontrado en estudios de observación y efectuados con animales, que se requiera un agente de esta clase para conservar los beneficios producidos por la PTH sobre la masa ósea y las fracturas. A diferencia del tratamiento combinado con estrógenos, no existe informe alguno publicado sobre el empleo de la PTH en combinación con bisfosfonatos o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.

FIGURA 333-10.



Número de deformidades vertebrales incidentes (reducciones de 15 y 20%) en mujeres con osteoporosis que estaban recibiendo tratamiento hormonal (*hormone therapy,* HT), comparadas con las que lo recibieron con HT + PTH durante tres años. (HT, tratamiento hormonal; PTH, hormona paratiroidea.) (Con autorización de *Cosman et al.*)

Los efectos adversos de la hormona paratiroidea son por lo general leves, y consisten en mialgias, debilidad, mareos, cefalea y náuseas. Los roedores que recibieron tratamiento prolongado con PTH a dosis relativamente elevadas desarrollaron sarcomas osteógenos. No se cree que este último suceso tenga importancia para el ser humano.

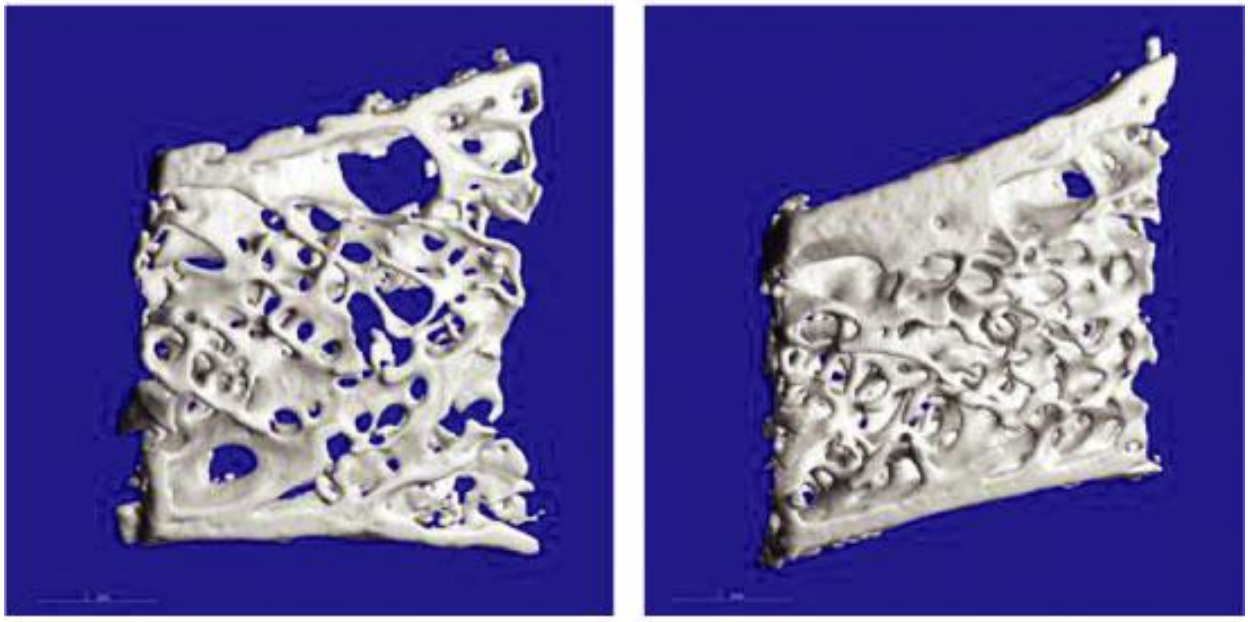
El empleo de la PTH puede verse limitado por su modo de administración; se están investigando maneras alternativas de administrarla. También falta definir aún la frecuencia óptima con que debe aplicarse al paciente y es posible que la PTH sea también eficaz cuando se aplique de manera intermitente. El coste

puede ser, por añadidura, un factor limitante.

Modo de acción

La PTH administrada de manera exógena parece ejercer acciones directas sobre la actividad de los osteoblastos, con pruebas bioquímicas e histomorfométricas de formación temprana de hueso nuevo como reacción a la PTH, antes de activarse la resorción ósea. De manera subsiguiente, la PTH activa la remodelación del hueso pero sigue favoreciendo al parecer la formación sobre la resorción de éste. La PTH estimula la producción de IGF-I y de colágena, y al parecer acrecienta el número de osteoblastos al estimular su replicación, intensificar su reclutamiento e inhibir la apoptosis en ellos. A diferencia de lo que ocurre con otros tratamientos, la PTH produce aumento verdadero del tejido óseo y restauración manifiesta de la microestructura del hueso (fig. 333-11).

FIGURA 333-11.



Efecto de la hormona paratiroidea (PTH) sobre la microestructura ósea. Muestras de biopsias pares de una mujer de 64 años de edad antes (*A*) y después (*B*) del tratamiento con PTH. (Con autorización de *DW Dempster et al: J Bone Miner Res 16:1846, 2001.*)

Fluoruro

Se ha dispuesto del fluoruro como agente terapéutico desde hace muchos años y resultó un estimulante poderoso de las células osteoprogenitoras cuando se estudió *in vitro*. Se ha utilizado en muchos estudios de la osteoporosis con resultados contradictorios, relacionados en parte con las dosis variables y los diversos preparados. A pesar de los incrementos de la masa ósea de hasta 10% que produce, no parece tener efectos sostenidos sobre la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, que podría aumentar en realidad cuando se administra en grandes dosis. El fluoruro sigue siendo un agente experimental a pesar de su historia prolongada y de los numerosos estudios a los que se ha sometido.

Otros posibles anabólicos

Diversos estudios de pequeño tamaño con hormona del crecimiento (*growth hormone,* GH), sola o en

combinación con otros fármacos, no han demostrado que produzca efectos positivos constantes o sustanciales sobre la masa esquelética. Muchos de estos estudios tenían un seguimiento relativamente corto, y los efectos de la GH, hormona liberadora de GH y de IGF siguen siendo motivo de investigación. Los esteroides anabólicos, la mayoría derivados de la testosterona, actúan principalmente como fármacos antirresortivos para reducir el recambio óseo, aunque también pueden estimular la actividad de los osteoblastos. Los efectos sobre la masa ósea siguen sin estar claros, pero parecen ser en general débiles, y su aplicación está limitada por los efectos secundarios masculinizantes. Varios estudios de observación reciente sugieren que las estatinas, utilizadas actualmente para el tratamiento de la hipercolesterolemia, podrían producir incremento de la masa ósea y reducción del número de fracturas, aunque las conclusiones procedentes de ensayos clínicos son contradictorias.

Estrategias no farmacológicas

Las almohadillas protectoras en la cara externa de los muslos, que cubren la región trocantérea de la cadera, pueden evitar las fracturas en esta zona en personas ancianas que viven en asilos. Su empleo está limitado sustancialmente por la comodidad, aunque se están desarrollando nuevos dispositivos que pueden evitar estos problemas y proporcionar ventajas terapéuticas.

La *cifoplastia* y la *vertebroplastia* son también métodos terapéuticos no farmacológicos de utilidad para las fracturas vertebrales dolorosas. Sin embargo, aún no se cuenta con datos a largo plazo sobre estos procedimientos.

Vigilancia del tratamiento

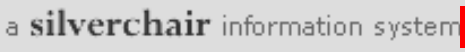
Actualmente no existen guías aceptadas universalmente para la vigilancia del tratamiento de la osteoporosis. Dado que la mayor parte de los tratamientos para este trastorno producen, como media, incrementos pequeños o moderados de la masa ósea, es razonable utilizar como medida de vigilancia la BMD. Los cambios deben superar casi 4% en la columna y 6% en la cadera para considerarse significativos en cualquier individuo. Se prefiere la cadera como lugar de referencia, dada su mayor superficie y reproducibilidad. Los incrementos inducidos por la medicación pueden tardar varios años en producir cambios de esta magnitud, si es que lo hacen. En consecuencia, puede ser razonable no repetir la determinación de la BMD en períodos inferiores a dos años. Tan sólo sus reducciones significativas deben inducir a un cambio del tratamiento médico, ya que es de esperarse que muchas de las personas tratadas no muestren respuestas que estén por encima de los límites de detección de las técnicas actuales.

Los marcadores bioquímicos de recambio óseo pueden resultar útiles para vigilar el tratamiento, aunque actualmente existen pocos datos que apoyen esta hipótesis; sigue sin estar claro cuál es el objetivo más útil. Si se utilizan marcadores de recambio óseo, se debe hacer una medición antes de empezar el tratamiento y repetirla a los cuatro meses, o más, de duración de éste. En general, para resultar significativo, un cambio del marcador de recambio óseo debe ser de 30 a 40% inferior con respecto al basal a causa de la variabilidad biológica y técnica de estas medidas. Un cambio positivo en los marcadores bioquímicos o en la densidad ósea puede ser útil para ayudar a los pacientes a cumplir los tratamientos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.









McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides

Las fracturas osteoporóticas son una consecuencia bien conocida del hipercortisolismo asociado con el síndrome de Cushing. Sin embargo, el empleo terapéutico de los glucocorticoides es con mucho la forma más frecuente de osteoporosis esteroidea. Los glucocorticoides se utilizan ampliamente en el tratamiento de diversos trastornos, como las enfermedades pulmonares crónicas, artritis reumatoide y otras colagenopatías, enfermedad intestinal inflamatoria y después de trasplantes. La osteoporosis y fracturas relacionadas son efectos secundarios graves del tratamiento crónico con estos preparados. Dado que sus efectos sobre el esqueleto con frecuencia se superponen a los que producen la edad y la menopausia, no es sorprendente que las mujeres y las personas ancianas sean los grupos que se ven afectados con mayor frecuencia. No obstante, la respuesta del esqueleto a los esteroides es muy heterogénea, e incluso individuos jóvenes y en crecimiento tratados con glucocorticoides pueden sufrir fracturas.

El riesgo de experimentar fracturas depende de la dosis y duración del tratamiento con glucocorticoides, aunque datos obtenidos recientemente sugieren que quizá no exista una dosis segura por completo. La pérdida de hueso es más rápida durante los primeros meses del tratamiento y el hueso trabecular se afecta de manera más grave que el hueso cortical. Como resultado, se ha visto que la frecuencia de fracturas aumenta dentro de los tres primeros meses del tratamiento con esteroides. No se incrementa el riesgo de fracturas en el esqueleto axil ni en las extremidades, incluso el de fractura de la cadera. Puede ocurrir pérdida de hueso tras la administración de esteroides por cualquier vía, incluso la de inhalación de glucocorticoides a grandes dosis y las inyecciones intraarticulares. La administración de estos agentes en días alternos no parece mejorar los efectos esqueléticos de los glucocorticoides.

Fisiopatología

Los esteroides incrementan la pérdida de masa ósea por múltiples mecanismos, como: 1) inhibición de la función de los osteoblastos y posible incremento de su apoptosis, lo que altera la síntesis de hueso nuevo; 2) estimulación de la resorción ósea, probablemente como efecto secundario; 3) alteración de la absorción del calcio en el intestino, probablemente como efecto independiente de la vitamina D; 4) incremento de la pérdida urinaria de calcio y la inducción de cierto grado de hiperparatiroidismo secundario; 5) reducción de los andrógenos suprarrenales y supresión de la secreción ovárica y testicular de estrógenos y andrógenos, y 6) inducción de miopatía esteroidea,

que agrava los efectos sobre el esqueleto y la homeostasis del calcio, además de incrementar el riesgo de caídas.

Estudio del paciente

Dada la prevalencia de la osteopenia inducida por los esteroides es importante valorar el estado del esqueleto en todos los pacientes que vayan a iniciar o que ya estén recibiendo tratamiento con glucocorticoides a largo plazo. Además, es necesario identificar los factores de riesgo modificables, como los que favorecen las caídas. En el estudio es necesario medir la talla y fuerza muscular. Las pruebas de laboratorio deben incluir la medición del calcio en orina de 24 h. Un grupo de trabajo del American College of Rheumatology recomienda que en todos los pacientes en los que se vaya a iniciar tratamiento con glucocorticoides, y en los que reciban tratamiento a largo plazo (más de tres meses) es necesario medir la masa ósea en la columna y en la cadera utilizando DXA. Si sólo puede medirse una de estas zonas, se prefiere la columna en individuos de menos de 60 años y la cadera en mayores de 60 años.

Prevención

La pérdida de masa ósea producida por los esteroides se puede evitar, y también es posible reducir significativamente el riesgo de fracturas. Para ello se deben utilizar las dosis de esteroides más bajas posibles, y elegir las vías tópica e inhalada siempre que sea posible. Es importante reducir factores de riesgo como el tabaquismo, consumo de alcohol y fomentar la participación en ejercicios con carga de peso. Todos los pacientes deben recibir dosis adecuadas de calcio y vitamina D, bien sea a partir de la dieta o mediante complementos.

Tratamiento

Sólo los bisfosfonatos han demostrado en extensos ensayos clínicos reducir el riesgo de fracturas en pacientes tratados con esteroides. Se ha demostrado que el risedronato impide la pérdida de masa ósea y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales en 70%. Se han observado efectos beneficiosos similares en estudios con alendronato y etidronato. Los ensayos controlados con tratamiento hormonal de sustitución han demostrado que conserva el hueso y la calcitonina también ha mostrado un cierto efecto protector en la columna vertebral. Las tiazidas reducen la pérdida urinaria de calcio, aunque su función en la prevención de las fracturas no está clara. Se ha estudiado también la PTH en un pequeño grupo de mujeres con osteoporosis producida por glucocorticoides. La masa ósea se incrementó en grado sustancial, pero no se dispone de datos con respecto a las fracturas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Cauley JA et al: Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med 122:9, 1995 [PMID: 7985914]

Cosman F, Lindsay R et al: Parathyroid hormone added to established hormone therapy: Effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. J Bone Miner Res 16:925, 2001 [PMID: 11341338]

Cosman F, Lindsay R: Selective estrogen receptors modulators: Clinical spectrum. Endocr Rev 20:418, 1999 [PMID: 10368777]

Eastell RD: Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 338:736, 1998 [PMID: 9494151]

Ettinger B et al: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 282:637, 1999 [PMID: 10517716]

Gregg EW et al: Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Ann Intern Med 129:81, 1998 [PMID: 9669990]

——— et al: Physical activity falls, and fractures among older adults: a review of the epidemiologic evidence. J Am Geriatr Soc 48:883, 2000

Guyatt G et al: Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 23:495, 2002

Harris ST et al: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 282:1344, 1999 [PMID: 10527181]

Hosking D et al: Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal woman under 60 years of age. N Engl J Med 338:485, 1998 [PMID: 9443925]

Hulley S et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 280:605, 1998 [PMID: 9718051]

Neer RM et al: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 344:1434, 2001 [PMID: 11346808]

Pols HAP et al: Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. Osteoporosis Int 9:461, 1999 [PMID: 10550467]

Wallace BA, Cummings RG: Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. Calcif Tissue Int 67:10, 2000 [PMID: 10908406]

Wasnich RD et al: Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. J Clin Endocrinol Metab 85:231, 2000 [PMID: 10634392]

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288:321, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Osteopatía de Paget

La enfermedad de Paget es un trastorno óseo circunscrito que suele afectar zonas difusas del esqueleto y que se debe a un mayor remodelamiento del hueso. El proceso patológico es iniciado por una hiperactividad en la resorción ósea osteoclástica, a la que le sigue un aumento compensador de la formación de hueso nuevo osteoblástico. El hueso nuevo formado en esta enfermedad está desorganizado desde el punto de vista estructural y es más susceptible a deformidades y fracturas. Si bien la mayoría de los pacientes no presentan síntomas, diversas manifestaciones clínicas y complicaciones pueden deberse directamente a la afección ósea o, secundariamente, a la expansión ósea y compresión subsiguiente del tejido neural contiguo.

Epidemiología

Hay una notable variación geográfica en la frecuencia de la enfermedad de Paget y es alta su prevalencia en Europa occidental (Gran Bretaña, Francia y Alemania, pero no en Suiza ni en Escandinavia) y entre quienes han inmigrado a Australia, Nueva Zelanda, Sudáfrica y Norteamérica y Sudamérica. La enfermedad es rara en las poblaciones nativas de los países americanos, África, Asia y Medio Oriente. La prevalencia es mayor en los varones y aumenta con la edad. Las series de necropsias revelan enfermedad de Paget en cerca de 3% de las personas mayores de 40 años. La prevalencia de las radiografías esqueléticas positivas en individuos de más de 55 años es de 2.5% para los varones y de 1.6% para las mujeres. Los niveles de fosfatasa alcalina altos (*alkaline phosphatase*, ALP) en pacientes asintomáticos tienen una frecuencia ajustada para la edad de 12.7 y 7 por 100 000 personas-años en varones y en mujeres, respectivamente. La frecuencia del diagnóstico mediante criterios radiográficos o bioquímicos ha declinado en los últimos 20 años.

Etiología

Todavía se desconocen las causas de la enfermedad de Paget, pero las evidencias apoyan tanto causas genéticas como víricas. Se encuentra un antecedente familiar positivo en 5 a 25% de los pacientes y, cuando existe, aumenta la prevalencia de la enfermedad siete a 10 tantos en parientes de primer grado. Los patrones familiares de la enfermedad en varios parientes a gran escala son compatibles con un patrón autosómico dominante y una penetrancia variable en la herencia. Se ha determinado un locus de predisposición para la enfermedad de Paget mediante mapeo en el cromosoma 18q21-22, una región que contiene el gen que interviene en un trastorno esquelético raro semejante a la enfermedad de Paget que se denomina osteólisis expansiva familiar. El gen codifica la síntesis del activador del factor nuclear κB del receptor (*receptor activator of nuclear factor-κB*, RANK), un miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral que es decisivo para la diferenciación osteoclástica (fig. 334-1). En otras familias se han identificado loci de predisposición en cromosoma 18q23, 6p21.3, 5q31 y 5q35. Una deleción homocigota

del gen *TNFRSF11B,* que codifica la osteoprotegerina (fig. 334-1), produce la enfermedad de Paget juvenil, un trastorno caracterizado por diferenciación y resorción osteoclásticas no controladas. Así pues, es probable que la enfermedad de Paget sea heterogénea desde el punto de vista genético, con mecanismos patogenéticos divergentes en las formas esporádicas y familiares.

FIGURA 334-1.

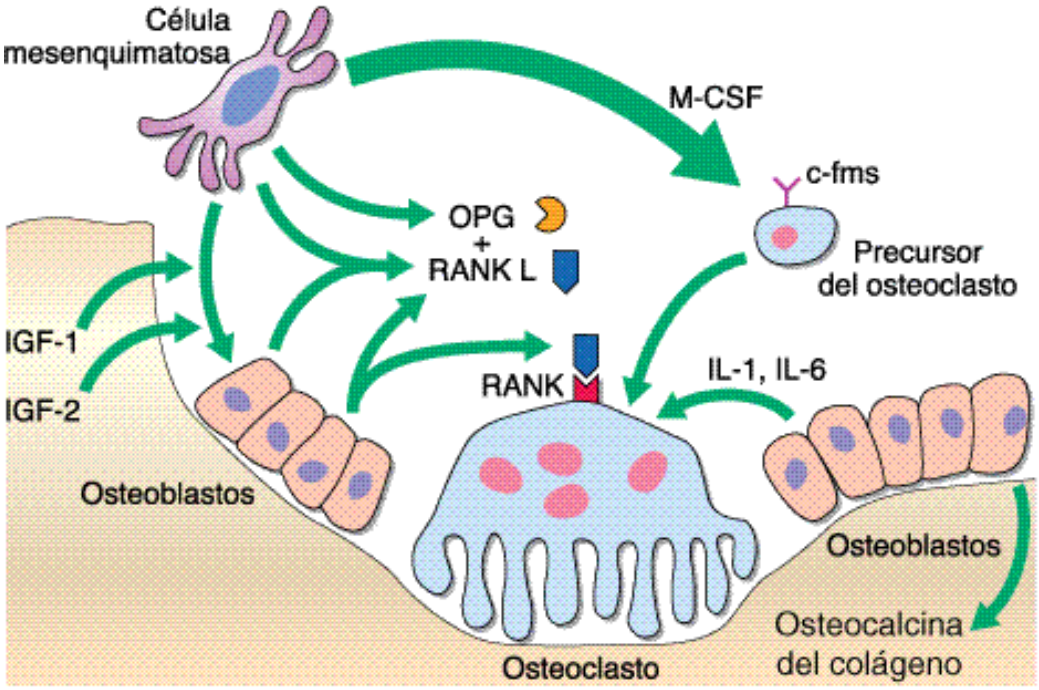


Diagrama que ilustra los factores que promueven la diferenciación y el funcionamiento de osteoclastos y osteoblastos y el papel que desempeña la vía de RANK. Las células del estroma de la médula ósea (mesenquimatosas) y los osteoblastos diferenciados producen múltiples factores de crecimiento y citocinas, que incluyen el factor estimulador de colonias de macrófagos (*macrophage colony-stimulating factor,* M-CSF), para modular la osteoclastogénesis. El RANKL (ligando del receptor activador de NFκB) es producido por progenitores osteoblásticos y por osteoblastos maduros y puede fijarse a un receptor señuelo soluble denominado OPG (osteoprotegerina) para inhibir la acción de RANKL. Como alternativa, una interacción intercelular entre los progenitores de osteoblastos y osteoclastos permite la fijación de RANKL a su receptor unido a la membrana, RANK, estimulando de esta manera la diferenciación y el funcionamiento del osteoclasto. RANK fija proteínas intracelulares denominadas TRAFS (factores relacionados con el receptor al factor de necrosis tumoral [*tumor necrosis factor receptor-associated factors*]) que sirven de mediadores en la señalización del receptor a través de factores de transcripción como NFκB. El M-CSF se une a su receptor, c-fms, que es el homólogo celular del oncogén *fms*. Véase en el texto el posible papel que desempeñan estas vías en los trastornos de la función del osteoclasto como la enfermedad de Paget y la osteopetrosis.

Varias líneas de evidencia sugieren que la enfermedad de Paget tiene un origen vírico y entre ellas se incluyen: 1) la presencia de inclusiones citoplásmicas nucleares que semejan a los paramixovirus (virus del sarampión y virus sincitial respiratorio) en los osteoclastos pagéticos y 2) mRNA vírico en osteoclastos precursores y maduros. La causa vírica se ve apoyada, además, por la conversión de precursores de osteoclastos en osteoclastos semejantes a los de Paget por vectores que contienen la nucleocápside del virus del sarampión o genes de la matriz. Sin embargo, se ha puesto en duda este origen vírico por la incapacidad para cultivar un virus vivo a partir del hueso de Paget y por la imposibilidad de clonar los genes víricos de longitud completa del material obtenido en pacientes con la enfermedad.

Fisiopatología

La principal anormalidad en la enfermedad de Paget es el mayor número y actividad de los osteoclastos. Los osteoclastos de Paget son de gran tamaño, su población aumenta de 10 a 100 veces y tienen un mayor número de núcleos (hasta 100, en comparación con los tres a cinco núcleos del osteoclasto normal). Los osteoclastos hiper- activos producen un incremento de siete veces en las superficies de resorción y una tasa de erosión de 9 µg/día (lo normal es de 1 µg/día). Se han identificado varias causas del mayor número y actividad de los osteoclastos pagéticos: 1) los precursores osteoclásticos son hipersensibles a 1,25(OH)$_2$D$_3$; 2) los osteoclastos tienen una respuesta excesiva al ligando de RANK (RANKL), el factor estimulador del osteoclasto que media los efectos de la mayor parte de los factores osteotrópicos que median la formación de osteoclastos; 3) las células del estroma medular de las lesiones pagéticas muestran una mayor expresión del ligando de RANK; 4) el reclutamiento de precursores de osteoclastos está potenciado por la interleucina (IL) 6, la cual se encuentra alta en la sangre de pacientes con enfermedad de Paget y se expresa excesivamente en los osteoclastos pagéticos; 5) la expresión del protooncogén c-*fos*, que favorece la actividad osteoclástica, se encuentra aumentada, y 6) hay una sobreexpresión del oncogén antiapoptótico *Bcl*-2 en el hueso pagético. Múltiples osteoblastos son reclutados a los sitios de resorción activa y producen gran cantidad de matriz de hueso nuevo. Por consiguiente, el recambio óseo es alto y la masa ósea es normal o está aumentada, no reducida.

La manifestación característica de la enfermedad de Paget es una mayor resorción ósea que conlleva una formación acelerada de hueso. Una fase osteolítica inicial entraña una resorción ósea prominente y una notable hipervascularización. Desde el punto de vista radiográfico, esto se manifiesta por un borde lítico que avanza o lesión de "hoja de hierba" La segunda fase es un período de formación y resorción muy activas de hueso que reemplaza al hueso laminar normal con un hueso dispuesto al azar (entrelazado). La disposición en mosaico del hueso entrelazado es inferior desde el punto de vista estructural y puede combarse y fracturarse con más facilidad. Al mismo tiempo, el tejido conectivo fibroso puede reemplazar a la médula ósea normal. En la fase esclerótica final, la resorción de hueso declina progresivamente y lleva a la formación de un hueso duro, denso, menos vascular, denominado pagético o de mosaico, el cual representa la llamada fase de devastamiento o apagada de la enfermedad de Paget. Las tres fases pueden presentarse al mismo tiempo en diferentes localizaciones esqueléticas.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes asintomáticos a menudo se diagnostican por el descubrimiento de un mayor nivel de fosfatasa alcalina en la química sanguínea sistemática o por una anormalidad en una radiografía esquelética obtenida por otra indicación. Las localizaciones esqueléticas afectadas con mayor frecuencia son pelvis, cuerpos vertebrales, cráneo, fémur y tibia. Los sitios activos múltiples de afección esquelética son más comunes en los casos familiares con presentación temprana.

El dolor es el síntoma de presentación más común. Se debe a una mayor vascularidad ósea, lesiones líticas en expansión, fracturas, combamiento u otras deformidades de las extremidades. El combamiento del fémur o la tibia produce anormalidades en la marcha y fuerzas mecánicas anormales, con osteoartritis (artrosis) secundaria de la cadera o de la rodilla. El combamiento de los huesos largos también produce dolor de la extremidad, por distensión de los músculos insertados en el hueso reblandecido por el proceso pagético. La dorsalgia se debe a un agrandamiento de las vértebras pagéticas, fracturas por compresión vertebral, estenosis raquídea, cambios degenerativos de las articulaciones y alteraciones de la mecánica

corporal con xifosis e inclinación de la parte superior del dorso hacia delante. Rara vez, la compresión de la médula espinal puede deberse al crecimiento óseo o al síndrome de robo vascular. La afección craneal puede causar cefalalgias, crecimiento simétrico o asimétrico de los huesos parietales o frontales (giba frontal) y un mayor tamaño de la cabeza. La expansión craneal puede estrechar el diámetro de los agujeros craneales y ocasionar complicaciones neurológicas que incluyen hipoacusia por daño del nervio coclear debido a la afección del hueso temporal, parálisis de pares craneales y reblandecimiento de la base del cráneo (*platibasia*) y riesgo de compresión del tallo encefálico. La afección pagética de los huesos faciales ocasiona deformidad del rostro, pérdida de dientes y otros trastornos dentales y, rara vez, compresión de las vías respiratorias.

Las fracturas son complicaciones graves de la enfermedad de Paget y suelen presentarse en los huesos largos, en zonas de lesiones líticas activas o que avanzan. Las zonas de fractura comunes son la diáfisis femoral y las regiones subtrocantéreas. Las neoplasias que se originan en hueso pagético son raras. La frecuencia de sarcomas al parecer está disminuyendo, posiblemente debido a un tratamiento más temprano y más eficaz con agentes potentes que impiden la resorción. La mayor parte de los tumores son osteosarcomas, que por lo general se presentan con dolor de aparición nueva en una lesión pagética crónica. Los tumores benignos de células gigantes, ricos en osteoclastos, pueden aparecer en zonas adyacentes al hueso pagético y responden al tratamiento con glucocorticoides.

Las complicaciones cardiovasculares ocurren en pacientes con afección de grandes porciones (15 a 35%) del esqueleto y un alto grado de actividad de la enfermedad (fosfatasa alcalina cuatro veces mayor de lo normal). Las fístulas arteriovenosas extensas y los notables aumentos del flujo sanguíneo a través del hueso pagético vascular originan un estado de alto gasto y cardiomegalia. Sin embargo, la insuficiencia de alto gasto es relativamente rara y por lo general se desarrolla en pacientes con enfermedad cardíaca concomitante. Además, la estenosis aórtica calcificada y las calcificaciones vasculares difusas se han vinculado a la enfermedad de Paget.

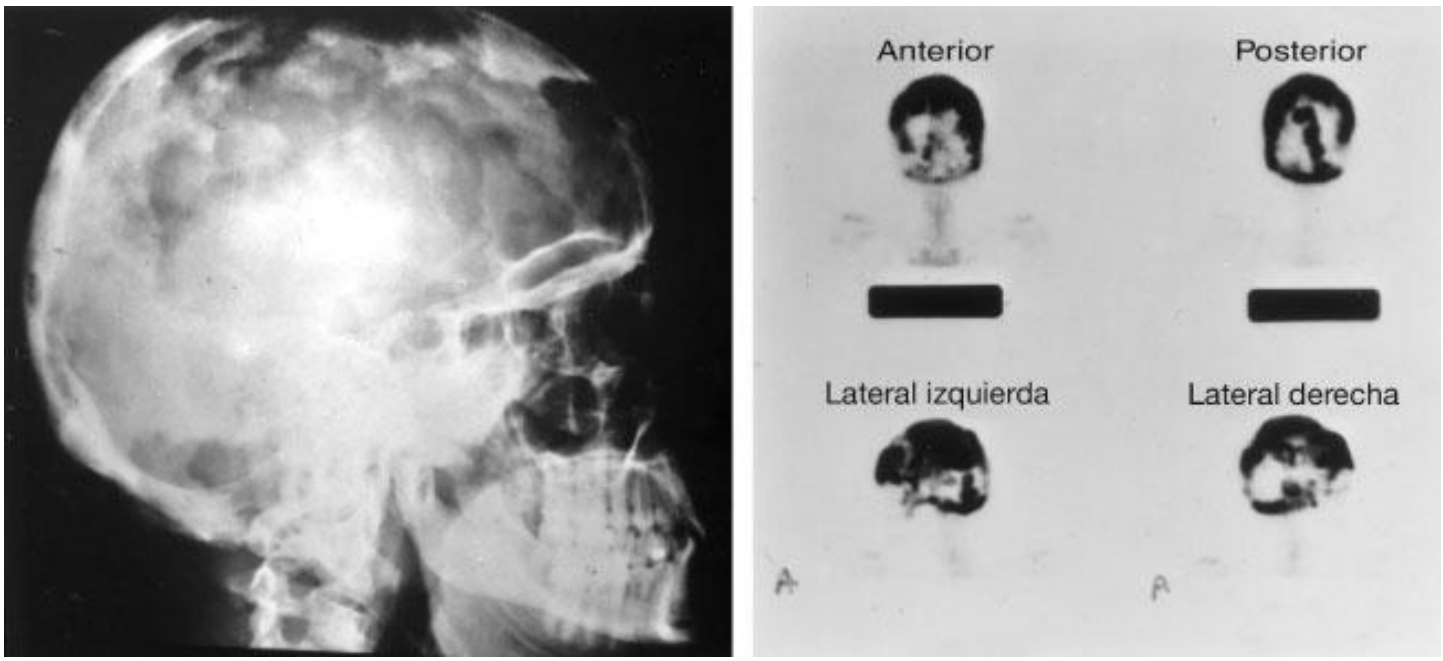
Diagnóstico

El diagnóstico es sugerido en el examen clínico por la presencia de agrandamiento craneal con giba frontal, combamiento de una extremidad o estatura corta con postura de simio. Una extremidad con una zona de calor y dolor a la palpación sugiere una lesión pagética subyacente. Otros datos son deformidad ósea de pelvis, cráneo, columna y extremidades; afección artrítica en las articulaciones adyacentes a lesiones, y discrepancia en la longitud de las piernas resultante de deformidades de los huesos largos.

La enfermedad de Paget suele diagnosticarse por las anormalidades radiográficas y bioquímicas. Los datos radiográficos típicos comprenden crecimiento o expansión de todo un hueso o de una zona de un hueso largo, engrosamiento cortical, agrandamiento de las marcas trabeculares y cambios líticos y escleróticos típicos. Las radiografías craneales (fig. 334-2) revelan regiones de "algodón" u osteoporosis circunscrita; engrosamiento de zonas diploicas y crecimiento y esclerosis de una porción o de todo de uno o más huesos craneales. El engrosamiento de las placas terminales superior e inferior de la cortical de las vértebras crea unas vértebras "en marco de fotografía". El crecimiento radiodenso difuso de las vértebras se denomina "vértebra de marfil". Las radiografías pélvicas demuestran destrucción o fusión de las articulaciones sacroilíacas; lesiones poróticas y radiodensas del hueso ilíaco con espirales de trabeculaciones burdas; engrosamiento y esclerosis de la línea iliopectínea (signo de Brim) y reblandecimiento con protrusión de los

acetábulos, con migración axil de las caderas y contractura en flexión funcional. Las radiografías de los huesos largos revelan deformidad por combamiento y cambios pagéticos típicos de engrosamiento cortical y expansión, así como zonas de radiolucidez y esclerosis (fig. 334-3). Los gammagramas óseos con tecnecio-99m son menos específicos pero más sensibles que las radiografías estándar para identificar los lugares con lesiones esqueléticas activas. Las zonas sospechosas de transformación maligna del hueso pagético se distinguen mejor mediante la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o las imágenes obtenidas por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). Para el diagnóstico definitivo de cáncer es necesaria la biopsia ósea.

FIGURA 334-2.



Mujer de 48 años de edad con enfermedad de Paget del cráneo. *Izquierda.* Radiografía lateral que muestra zonas de resorción ósea y esclerosis. *Derecha.* Gammagrafía ósea mediante HDP marcado con tecnecio-99m y proyecciones anterior, posterior y lateral del cráneo que muestran captación difusa del isótopo por los huesos frontal, parietal, occipital y petroso.

FIGURA 334-3.



Radiografía de un varón de 73 años de edad con enfermedad de Paget del fémur proximal derecho. Adviértase lo burdo del patrón trabecular con notable engrosamiento cortical y estrechamiento del espacio articular, compatible con osteoartritis consecutiva a deformidad pagética del fémur derecho.

La evaluación bioquímica es de utilidad en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Paget. El notable aumento en el recambio óseo puede vigilarse utilizando marcadores bioquímicos de formación y resorción óseas. El aumento paralelo de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y urinarios de hidroxiprolina, marcadores de la formación y la resorción ósea respectivamente, confirman el acoplamiento de ambos procesos en la enfermedad de Paget. El grado de elevación del marcador óseo refleja la magnitud y la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con las elevaciones más altas de la fosfatasa alcalina (10 veces el límite superior de lo normal) típicamente manifiestan afección del cráneo y por lo menos de otro sitio esquelético. Los valores más bajos sugieren una afección menos extensa o una fase quiescente de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes, la fosfatasa alcalina total en suero sigue siendo la prueba preferente tanto para el diagnóstico como para la evaluación de la respuesta al tratamiento. En ocasiones, un paciente sintomático con datos de avance de una sola localización podrá tener un nivel de fosfatasa alcalina total que sea normal, pero un aumento de la fosfatasa alcalina específica de hueso. La osteocalcina sérica, un marcador de la formación ósea, no siempre se encuentra elevada en los pacientes con enfermedad de Paget activa y no es recomendable su uso en el diagnóstico o en el tratamiento.

La desoxipiridinolina urinaria y sérica, el telopéptido N y el telopéptido C son productos de degradación de la colágena de tipo I y son más específicos de la resorción ósea que la hidroxiprolina. Estos nuevos marcadores de la resorción ósea tienen ventajas distintas sobre el cálculo de la razón hidroxiprolina/ creatinina en la micción de 24 h o en la segunda micción matutina, que requieren el control de la ingesta de gelatina de los alimentos y obtención y análisis precisos de la orina. Los nuevos marcadores de la resorción disminuyen por reacción al tratamiento con mayor prontitud que la fosfatasa alcalina.

Los niveles de calcio y fosfato en suero son normales en la enfermedad de Paget. La inmovilización de un paciente con enfermedad de Paget activa rara vez produce hipercalcemia e hipercalciuria y aumenta el

riesgo de nefrolitiasis. Sin embargo, el descubrimiento de hipercalcemia, aun en personas inmovilizadas, será motivo para investigar otra causa de esta alteración electrolítica. En cambio, la hipocalcemia o el hiperparatiroidismo secundario leve pueden desarrollarse en pacientes con enfermedad de Paget que tienen una formación de hueso muy activa y un aporte insuficiente de calcio en la alimentación. La hipocalcemia puede presentarse durante el tratamiento con bisfosfonato, cuando se suprime pronto la resorción ósea y continúa la formación activa de hueso. La hipocalcemia puede prevenirse mediante el aporte apropiado de calcio y vitamina D.

Tratamiento

El desarrollo de agentes farmacológicos eficaces y potentes (cuadro 334-1) ha modificado la filosofía terapéutica y ahora, en vez de tratar únicamente a los pacientes sintomáticos, se trata a los que no tienen síntomas y que corren el riesgo de sufrir complicaciones. La farmacoterapia está indicada en las siguientes circunstancias: control de los síntomas causados por la enfermedad de Paget metabólicamente activa como ostalgia, fracturas, cefalalgia, dolor por radiculopatía o artropatía pagética o complicaciones neurológicas; disminución del flujo sanguíneo local y reducción de la pérdida de sangre en los procedimientos quirúrgicos de pacientes sometidos a cirugía en un foco pagético activo; descenso de la hipercalciuria que puede presentarse durante la inmovilización; y descenso del riesgo de complicaciones cuando la actividad de la enfermedad es alta (ALP alta) y cuando los sitios afectados son huesos que soportan peso, zonas adyacentes a articulaciones mayores, cuerpos vertebrales y cráneo. Aún no se ha determinado si el tratamiento en la fase temprana previene las complicaciones tardías. Sin embargo, el restablecimiento de la arquitectura ósea normal tras la supresión de la actividad pagética sugiere que el tratamiento podría prevenir las deformidades y complicaciones adicionales.

Cuadro 334-1. Agentes farmacológicos aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Paget

Nombre (nombre comercial)	Potencia[a]	Dosis	Vía de administración[b]
Etidronato (Didronel)	1	400 mg/día durante seis meses	En ayuno con 6 onzas de agua corriente 2 h antes o después de una comida
Tiludronato (Skelid)	10	400 mg/día durante tres meses	En ayuno con 6 onzas de agua potable y esperar 45 min antes de tomar alimentos o líquidos
Pamidronato (Aredia)	100	30 mg IV diariamente durante tres días o 60 a 90 mg IV en varios intervalos según determine la enfermedad	
Alendronato (Fosamax)	700	40 mg/día durante seis meses	En ayuno con 6 onzas de agua potable y esperar 45 min antes de tomar alimentos o líquidos
Risedronato (Actonel)	1 000	30 mg/día durante dos meses	En ayuno con 6 onzas de agua potable y esperar 45 min antes de tomar alimentos o líquidos

Calcitonina (Miacalcin)	NA	100 U vía subcutánea diariamente	Se puede reducir la dosis a 50 U cada tercer día durante seis a 18 meses

[a] La potencia es en relación con el etidronato. Para cada comprimido, la potencia del etidronato es de 400 mg; tiludronato es de 200 mg; alendronato es de 40 mg; y risedronato es de 30 mg. La atomización nasal de miacalcina no está aprobada para su uso en la enfermedad de Paget.

[b] Seis onzas equivalen a 175 mililitros.

Los agentes aprobados para tratar la enfermedad de Paget suprimen las tasas muy altas de resorción ósea y en forma secundaria, reducen las altas tasas de formación de hueso (cuadro 334-1). Por efecto de la disminución en el recambio óseo, los patrones estructurales pagéticos, incluidas las zonas de hueso entretejido mal mineralizado, son reemplazados por hueso esponjoso o laminar de características más normales. La mejoría en la estructura esquelética puede demostrarse en las radiografías estándar y en las gammagrafías óseas con tecnecio-99m, que revelan una menor acumulación del isótopo en sitios pagéticos. La caída del recambio óseo puede documentarse por una declinación en los marcadores de resorción en orina o en suero (piridinolina, desoxipiridinolina, N-telopéptido, C-telopéptido) y marcadores séricos de formación ósea (fosfatasa alcalina, osteocalcina).

Las potencias de los diversos bisfosfonatos se expresan en relación con la del etidronato, el primer agente de utilidad clínica de esta clase. El uso de etidronato en la actualidad es limitado, ya que las dosis necesarias para suprimir la resorción ósea pueden alterar la mineralización. Por consiguiente, el etidronato se administra en ciclos de tratamiento de seis meses, seguidos de un período sin medicación de otros seis meses. La falta de cumplimiento del régimen cíclico puede originar osteomalacia, manifestada por ostalgia y fractura. No se utilizará etidronato en pacientes con lesiones líticas avanzadas en huesos que sostienen peso. La principal ventaja de este fármaco es que es relativamente bien tolerado y sólo en ocasiones produce diarrea transitoria u ostalgia.

Los bisfosfonatos orales de segunda generación tiludronato, alendronato y risedronato, son más potentes que el etidronato para controlar el recambio óseo y por consiguiente inducen a una remisión más prolongada con dosis más bajas. Las menores dosis disminuyen los riesgos de alteración en la mineralización y osteomalacia. Los bisfosfonatos orales no se absorben bien y tienen el potencial de producir ulceración esofágica, reflujo y rara vez, perforación. Se tomarán a primera hora de la mañana con el estómago vacío y después de ello se mantendrá la postura vertical y no se ingerirán alimentos ni bebidas durante 30 a 60 min. Otros medicamentos, líquidos y alimentos se pospondrán por lo menos 30 a 60 min después de tomar los bisfosfonatos, para optimizar la absorción. El tiludronato diariamente durante tres meses normaliza la fosfatasa alcalina en 24 a 35% de los pacientes con afección moderada. En pacientes con enfermedad moderada a grave, el alendronato durante seis meses normaliza la fosfatasa alcalina en >67% de los casos, con un descenso global de la fosfatasa alcalina de 79%, en comparación con 44% conseguido del etidronato. En pacientes con enfermedad moderadamente activa, el uso diario de risedronato durante dos a tres meses disminuye la fosfatasa alcalina en suero en 80% y normaliza los índices de recambio óseo en 73% de los pacientes, en comparación con 15% de los que reciben etidronato.

El pamidronato es el único bisfosfonato aprobado en la actualidad para uso intravenoso en la enfermedad de Paget. La dosis recomendada es de 30 mg disueltos en 500 ml de solución salina normal o glucosa por vía intravenosa en el curso de 4 h durante tres días consecutivos. La dosis puede ajustarse a las

necesidades de cada paciente. Una sola dosis de 60 mg de pamidronato por vía intravenosa puede normalizar el recambio óseo en pacientes con enfermedad leve. En cambio, los individuos con enfermedad moderada a grave (elevación de la fosfatasa alcalina de tres a cuatro veces su valor normal) pueden requerir dos a cuatro dosis de pamidronato, 60 a 90 mg por vía intravenosa, cada una o dos semanas. Los pacientes con enfermedades muy graves pueden precisar una dosis total de pamidronato de 300 a 500 mg administrados cada semana por varias semanas. Si bien la supresión de los marcadores óseos urinarios ocurre después de unos días a semanas, para que se normalicen los niveles séricos de fosfatasa alcalina por lo general se requieren por lo menos tres meses. En consecuencia, la mejor manera de valorar los efectos del pamidronato es a los tres meses después de la dosis inicial. En general, se tolera bien este último medicamento; sin embargo, un pequeño número de pacientes experimenta un síndrome semejante a la influenza que puede comenzar 24 h después de la primera infusión. En los pacientes con un alto recambio óseo, se administrarán vitamina D (400 a 800 UI diariamente) y calcio (500 mg tres veces al día) para evitar la hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundario. Las indicaciones del tratamiento intravenoso incluyen enfermedad leve y normalización del recambio óseo después de una sola infusión, prevención previa del avance de la enfermedad, resistencia al tratamiento oral, necesidad de una respuesta rápida, por ejemplo, en quienes presentan síntomas neurológicos u osteopatía intensa como consecuencia de una lesión lítica, quienes tienen un riesgo de fractura inminente, y como tratamiento preliminar a la cirugía electiva en una zona de enfermedad activa. La remisión subsiguiente al tratamiento con pamidronato puede persistir hasta por un año. Se están desarrollando otros agentes que contienen bisfosfonatos.

La forma inyectable subcutánea de la calcitonina de salmón está aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Paget. La atomización de la calcitonina intranasal está aprobada para el tratamiento de la osteoporosis en dosis de 200 U/día; sin embargo, no se ha estudiado minuciosamente la eficacia de esta dosis en la enfermedad de Paget. La dosis inicial que suele utilizarse para la calcitonina inyectable (100 U/día) reduce la fosfatasa alcalina en 50% y puede aliviar los síntomas esqueléticos. La dosis puede reducirse a 50 U/día tres veces por semana después de una respuesta inicial favorable a 100 U/día; sin embargo, la dosis más baja se debe utilizar a largo plazo para mantener la eficacia. Los efectos secundarios comunes del tratamiento con calcitonina son náusea y bochornos (sofocos). La resistencia secundaria tras el uso prolongado puede deberse a la formación de anticuerpos anticalcitonina o a la regulación por decremento de los receptores a la calcitonina en la superficie de la célula osteoclástica. La menor potencia y la vía de administración inyectable hacen de este agente una opción terapéutica menos atractiva que deberá reservarse para los pacientes que no toleran o que no responden a los bisfosfonatos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos óseos esclerosantes

Osteopetrosis

La *osteopetrosis* se refiere a un grupo de trastornos causados por alteraciones graves en la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Otros términos que suelen utilizarse incluyen osteopatía marmórea, que traduce la imagen radiográfica sólida del hueso afectado, y enfermedad de Albers-Schonberg, que alude a la forma más leve de osteopetrosis que se presenta en adultos y también denominada osteopetrosis autosómica dominante tipo II. Los principales tipos de osteopetrosis incluyen osteopetrosis maligna (grave, infantil, autosómica recesiva) y osteopetrosis benigna (del adulto, autosómica dominante) tipos I y II. Una forma autosómica recesiva intermedia rara tiene un pronóstico más benigno. La deficiencia autosómica recesiva de anhidrasa carbónica (*carbonic anhydrase*, CA) II produce osteopetrosis de gravedad intermedia que conlleva acidosis tubular renal y calcificación cerebral.

Etiología y genética

Los modelos de animales de presentación natural y conseguidos mediante supresión genética que tienen fenotipos similares a los de los trastornos humanos se han utilizado para explorar la base genética de la osteopetrosis. El defecto primario de la enfermedad es la pérdida de la resorción ósea osteoclástica y la preservación de la formación normal de hueso osteoblástico. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor señuelo soluble que fija el ligando de RANK derivado del osteoblasto y que sirve de mediador en la diferenciación y activación del osteoclasto (fig. 334-1). Los ratones transgénicos con una expresión excesiva de osteoprotegerina desarrollan osteopetrosis, probablemente por bloqueo del ligando de RANK. Los ratones con deficiencia de RANK carecen de osteoclastos y desarrollan osteopetrosis grave.

Las mutaciones recesivas de CA II evitan que los osteoclastos generen un medio ácido en la zona clara entre su borde fruncido y la superficie mineral adyacente. Por tanto, la ausencia de anhidrasa carbónica II altera la resorción osteoclástica del hueso. Otras formas de enfermedad humana tienen defectos genéticos menos esclarecidos. Cerca de 50% de los pacientes con osteopetrosis infantil maligna tienen una mutación en el gen *TCIRG1* que codifica la síntesis de la subunidad de la bomba de protones vacuolares específica del osteoclasto, que sirve de mediador en la acidificación de la interfaz entre el mineral óseo y el borde ondulado del osteoclasto. Las mutaciones en el gen del canal del cloruro *CICN7* producen osteopetrosis autosómica dominante tipo II.

Presentación clínica

La frecuencia de la osteopetrosis grave (maligna) autosómica recesiva fluctúa entre uno por 200 000 y uno por 500 000 nacidos vivos. A medida que el hueso y el cartílago dejan de experimentar modelamiento, puede ocurrir parálisis de uno o más pares craneales debida al estrechamiento de los agujeros craneales. La falta de modelamiento esquelético también da por resultado un espacio medular estrecho e insuficiente, lo cual origina la hematopoyesis extramedular, con hiperesplenismo y pancitopenia. La hipocalcemia debida a la falta de resorción ósea osteoclástica puede presentarse en lactantes y en niños pequeños. La enfermedad infantil no tratada es fatal, a menudo antes de los cinco años de edad.

La osteopetrosis del adulto (benigna) es una enfermedad autosómica dominante que por lo general se diagnostica al descubrir cambios esqueléticos típicos en adultos jóvenes que se someten a una evaluación radiográfica por una fractura. La prevalencia es de uno por 100 000 a uno por 500 000 en adultos. La evolución clínica no siempre es benigna, ya que las fracturas pueden asociarse a pérdida de la visión, sordera, retraso psicomotor, osteomielitis mandibular y otras complicaciones que por lo general acompañan a la forma juvenil. En algunas estirpes, la falta de penetrancia produce generaciones salteadas, en tanto que en otras familias, niños con afección grave nacen de estirpes con enfermedad benigna. La forma más leve de la enfermedad por lo general no requiere tratamiento.

Radiografías

Es típico que haya aumentos simétricos generalizados en la masa ósea con engrosamiento del hueso cortical y trabecular. Las diáfisis y las metáfisis están ensanchadas y se pueden ver bandas escleróticas y radiolúcidas alternantes en las crestas ilíacas, en los extremos de los huesos largos y en los cuerpos vertebrales. El cráneo suele estar engrosado, ante todo en la base, y la neumatización de los senos paranasales y mastoideos es insuficiente.

Datos de laboratorio

Los únicos datos de laboratorio importantes son la elevación en los niveles séricos de fosfatasa ácida resistente al tartrato derivada del osteoclasto (*tartrate-resistant acid phosphatase*, TRAP) y la isoenzima cerebral de la cinasa de creatinina. El calcio en suero puede estar bajo en pacientes con enfermedad grave y es posible que se eleven la hormona paratiroidea y la 1,25-dihidroxivitamina D por reacción a la hipocalcemia.

Tratamiento

El trasplante alogénico de médula ósea de injertos con antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) idéntico ha dado resultado en algunos niños. Después del trasplante, la médula contiene células progenitoras y osteoclastos de función normal. La curación es más factible cuando los niños se someten al trasplante antes de los cuatro años de edad. El trasplante medular de donadores de HLA equiparable no idénticos tiene una frecuencia de fracaso mucho más alta.

Estudios limitados en pequeños números de pacientes han sugerido beneficios variables después del tratamiento con interferón gamma-1b, 25-dihidroxivitamina D (que estimula directamente a los osteoclastos), metilprednisolona y una dieta baja en calcio y rica en fosfato.

La intervención quirúrgica está indicada para liberar la compresión de los nervios óptico o auditivo. Es necesaria la atención ortopédica para el tratamiento quirúrgico de las fracturas y sus complicaciones, que incluyen seudoartrosis y deformidad consecutiva a fractura.

Picnodisostosis

Se trata de una forma de osteoesclerosis autosómica recesiva que al parecer padeció el pintor impresionista francés Henri de Toulouse-Lautrec. La base molecular implica mutaciones en el gen que codifica la catepsina K, una metaloproteinasa lisosómica con una alta expresión en los osteoclastos e importante para la degradación de la matriz ósea. Los osteoclastos existen en el individuo, pero no funcionan normalmente. La picnodisostosis es una forma de enanismo de extremidades cortas que se presenta con fracturas frecuentes pero, por lo general, con una longevidad normal. Las manifestaciones clínicas incluyen estatura corta; xifoscoliosis y deformidades del tórax; paladar de arco alto; proptosis; escleróticas azules; manifestaciones dismórficas que comprenden rostro y mentón pequeños, prominencia fronto-occipital, nariz en pico puntiaguda, cráneo grande y ángulo mandibular obtuso, así como manos pequeñas y cuadradas con uñas hipoplásicas. Las radiografías demuestran un aumento generalizado de la densidad ósea pero, a diferencia de la osteopetrosis, los huesos largos tienen forma normal. Las suturas craneales separadas, que incluyen permeabilidad persistente de la fontanela anterior, son características del trastorno. También puede haber hipoplasia de los senos paranasales, mandíbula, porción distal de las clavículas y falanges terminales. Asimismo, son comunes la persistencia de los dientes deciduos y la esclerosis del cráneo y la base de éste. La evaluación histológica demuestra una estructura normal del hueso cortical con disminución de las actividades osteoblástica y osteoclástica. Las químicas sanguíneas son normales y, a diferencia de la osteopetrosis, no hay anemia. No se conoce tratamiento alguno para este trastorno y no hay informes sobre esfuerzos por trasplante de la médula ósea.

Displasia diafisaria progresiva

Llamada también enfermedad de Camurati-Engelman, la displasia diafisaria progresiva es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza en las radiografías por hiperostosis diafisaria y un engrosamiento simétrico así como un mayor diámetro de las superficies endóstica y perióstica de las diáfisis de los huesos largos, ante todo del fémur y la tibia y, con menos frecuencia, del peroné, el radio y el cúbito. El defecto genético que interviene en esta enfermedad se ha ubicado en la región del cromosoma 19q13.2 que codifica la síntesis del factor de crecimiento tumoral (*tumor growth factor*, TGF)-β1. La mutación favorece la activación de este factor. La gravedad clínica es variable. Los síntomas iniciales más comunes son dolor e hipersensibilidad en las zonas afectadas, fatiga, emaciación muscular y trastornos en la marcha. La debilidad puede confundirse con distrofia muscular. El hábito corporal característico incluye extremidades delgadas con poca masa muscular

y a la vez huesos prominentes y palpables y, cuando hay afección del cráneo, cabeza grande con una frente prominente y proptosis. Los pacientes también manifiestan signos de parálisis de pares craneales, hidrocefalia, hipogonadismo central y fenómeno de Raynaud. Desde el punto de vista radiográfico, se observa una progresiva formación de hueso nuevo endóstico y perióstico en placas a lo largo de las diáfisis de los huesos largos. La gammagrafía ósea demuestra una mayor captación del radiomarcador en zonas afectadas.

El tratamiento con glucocorticoides en dosis bajas alivia la ostalgia y puede revertir la formación de hueso anormal. El tratamiento intermitente con bisfosfonato ha producido mejoría clínica en un número limitado de pacientes.

Hiperostosis cortical generalizada

Conocida también como enfermedad de van Buchem, es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por hiperostosis endóstica, en la cual la osteoesclerosis afecta al cráneo, la mandíbula, las clavículas y las costillas. Las principales manifestaciones se deben a agujeros craneales estrechos con compresiones neurales que pueden originar atrofia óptica, parálisis facial y sordera. Los adultos pueden tener una mandíbula agrandada. Los niveles de fosfatasa alcalina en suero están altos, lo cual refleja el remodelamiento óseo no acoplado y las altas tasas de formación osteoblástica, al igual que una escasa resorción osteoclástica. Por consiguiente, hay una mayor acumulación de hueso normal. La hiperostosis endóstica con sindactilia, denominada *esclerosteosis*, es una forma más grave. Los defectos genéticos tanto de la esclerosteosis como de la enfermedad de van Buchem se han asignado a la misma región del cromosoma 17q12-q21. Es posible que ambos trastornos tengan mutaciones desactivadoras en el gen *BEER* (regulador del equilibrio expresado en el hueso [*bone-expressed equilibrium regulator*]).

Melorreostosis

La melorreostosis (del griego "hiperostosis que fluye") puede presentarse de manera esporádica o seguir un patrón compatible con un trastorno autosómico recesivo. La principal manifestación es la hiperostosis lineal progresiva en uno o más huesos de una extremidad, por lo general inferior. El nombre proviene del aspecto radiográfico del hueso afectado, que semeja cera derretida que se ha escurrido de una vela. Los síntomas aparecen durante la infancia y consisten en dolor o rigidez en la zona de hueso esclerótico. Pueden acompañarse de masas de tejidos blandos ectópicos, que constan de cartílago o tejido óseo, y cambios en la piel superpuesta al hueso afectado, los cuales consisten en zonas semejantes a esclerodermia e hipertricosis. La enfermedad no avanza en los adultos, pero persisten el dolor y la rigidez. Las pruebas de laboratorio no son relevantes. No se ha establecido su causa. No se cuenta con un tratamiento específico. A menudo no dan resultado las intervenciones quirúrgicas para corregir las contracturas.

Osteopoiquilosis

La traducción literal de este término es "huesos manchados"; es un trastorno autosómico

dominante benigno en el cual se observan múltiples focos de forma variable (por lo general, redondos u ovalados) de esclerosis ósea en las epífisis y en las metáfisis adyacentes. Las lesiones pueden afectar a todos los huesos excepto cráneo, costillas y vértebras. Es posible que se confundan con lesiones metastásicas. Los principales datos que permiten distinguir este trastorno son las lesiones óseas que son estables y que no acumulan radioisótopos en la gammagrafía ósea. En algunos familiares afectados, la osteopoiquilosis conlleva nevos del tejido conectivo que se denominan *dermatofibrosis lenticular diseminada*, o también como *síndrome de Buschke-Ollendorf.* La inspección histológica revela engrosamiento de las trabéculas por lo demás normales e islotes de hueso cortical normal. No es necesario tratamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos relacionados con mineralización defectuosa

Hipofosfatasia

Se trata de un trastorno raro hereditario que se presenta como raquitismo en los lactantes y en los niños o como osteomalacia en adultos, con niveles séricos de fosfatasa alcalina paradójicamente bajos. La frecuencia de las formas neonatales e infantiles graves es de casi uno por 100 000 nacidos vivos en Canadá, donde la enfermedad es más común debido a su alta prevalencia entre menonitas y huteritas. Es rara en afroestadoundienses. La gravedad de la enfermedad es muy variable y fluctúa desde la muerte intrauterina a causa de hipomineralización esquelética intensa en un extremo, hasta la pérdida prematura de dientes como única manifestación en algunos adultos. Los casos graves son heredados de manera autosómica recesiva, pero los patrones genéticos son menos claros para las formas más leves. La enfermedad es causada por la deficiencia de fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (hueso/hígado/riñón) (*tissue nonspecific ALP*, TNSALP) que, si bien se encuentra en todo el organismo, sólo produce anormalidades óseas. Los niveles y funciones de otras isoenzimas de la fosfatasa alcalina (célula germinal, intestinal, placentaria) son normales. El defecto de la fosfatasa alcalina permite la acumulación de sus principales sustratos naturales fosfoetanolamina (*phosphoethanolamine*, PEA), pirofosfato inorgánico (*inorganic pyrophosphate*, PPi) y piridoxal 5'-fosfato (*pyridoxal 5'-phosphate*, PLP). La acumulación de PPi interfiere en la mineralización debido a su acción como inhibidor potente del crecimiento de los cristales de hidroxiapatita.

La hipofosfatasia perinatal se pone de manifiesto durante el embarazo y a menudo se complica con polihidramnios y muerte intrauterina. La forma infantil se hace clínicamente evidente antes de los seis meses de edad por una deficiencia para medrar, deformidades raquíticas, craneosinostosis funcional pese a fontanelas muy abiertas (las cuales, de hecho, son zonas hipomineralizadas del cráneo), hipertensión intracraneal, tórax inestable y predisposición a la neumonía. La hipercalcemia y la hipercalciuria son comunes. Esta variante tiene una tasa de mortalidad de cerca de 50%. El pronóstico parece mejorar en los niños que sobreviven a la lactancia. La hipofosfatasia infantil tiene un cuadro clínico variable. La pérdida prematura de los dientes deciduos (antes de los cinco años de edad) es el dato distintivo de la enfermedad. El raquitismo produce retraso para caminar y una marcha de pato, estatura corta y dolicocefalia con prominencia frontal. La enfermedad a menudo mejora durante la pubertad, pero puede experimentar recurrencias en la vida adulta. La hipofosfatasia del adulto se manifiesta durante la edad mediana con fracturas metatarsianas por

estrés que son dolorosas y tardan en cicatrizar o por dolor en el muslo consecutivo a seudofracturas femorales.

Los estudios de laboratorio revelan niveles bajos de fosfatasa alcalina o niveles normales o altos de calcio y fósforo en suero, pese a datos clínicos y radiográficos de raquitismo u osteomalacia. La hormona paratiroidea, la 25-hidroxivitamina D y la 1,25-dihidroxivitamina D en suero tiene valores normales. La elevación de la PLP es específica de la enfermedad e incluso puede presentarse en individuos asintomáticos con hijos gravemente afectados. Dado que la vitamina B_6 aumenta los niveles de PLP, se suspenderán los suplementos de esta vitamina una semana antes de realizar los estudios.

No hay un tratamiento médico establecido para esta enfermedad. A diferencia de otras formas de raquitismo y osteomalacia, se evitarán los suplementos de calcio y vitamina B, ya que pueden agravar la hipercalcemia y la hipercalciuria. Se ha utilizado una dieta baja en calcio, glucocorticoides y calcitonina en un pequeño número de pacientes, con respuestas variables. Dado que la cicatrización de las fracturas es deficiente, la colocación de clavos intramedulares es mejor para la reparación de fracturas agudas y para la prevención profiláctica de las fracturas.

Osteomalacia axil (axial)

Este trastorno raro caracterizado por mineralización esquelética defectuosa, no obstante niveles normales de calcio y fosfato en suero. Desde el punto de vista clínico, el trastorno se presenta en varones de edad promedio o avanzada con malestar crónico del esqueleto axil. También puede haber dolor en la región cervical. Los datos radiográficos son principalmente osteoesclerosis debida a patrones trabeculares burdos, típicos de las osteomalacias. La columna, la pelvis y las costillas son los huesos más afectados. Los cambios histopatológicos consisten en una mineralización defectuosa, así como osteoblastos planos e inactivos. El defecto primario parece ser un defecto adquirido de la función del osteoblasto. La evolución es benigna y no hay un tratamiento establecido. Los suplementos con calcio y vitamina D no son eficaces.

Fibrogénesis imperfecta ósea

Es un trastorno raro de origen desconocido. Se presenta en individuos de uno y otro sexo, de edad mediana o avanzada, con dolor y fracturas del esqueleto que son progresivos e intratables, inmovilización creciente y una evolución debilitante. La valoración radiográfica revela osteomalacia generalizada, osteopenia y seudofracturas ocasionales. Las características histopatológicas incluyen un patrón de fibras de colágena enmarañadas con abundantes osteoblastos y osteoclastos. No hay un tratamiento eficaz. Se ha comunicado la remisión espontánea en un pequeño número de pacientes. No han sido beneficiosos el calcio ni la vitamina D.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.







McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Displasia fibrosa y síndrome de McCune-Albright

La displasia fibrosa es un trastorno esporádico que se caracteriza por la presentación de una (monostótica) o más (poliostóticas) lesiones fibrosas expansivas del esqueleto, formadas por un mesénquima formador de hueso. La relación de la forma poliostótica con manchas café con leche y un hiperfuncionamiento del sistema endocrino manifestado por una pubertad seudoprecoz de origen ovárico se denomina *síndrome de McCune-Albright* (*McCune-Albright syndrome*, MAS). Una gama de fenotipos es causada por mutaciones activadoras en el gen *GNAS1,* el cual codifica la síntesis de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora ($G_s\alpha$). Dado que las mutaciones poscigóticas ocurren en diferentes etapas del desarrollo temprano, la magnitud y el tipo de tejidos afectados son variables y explican la distribución en mosaico de los cambios cutáneos y óseos. La fijación de GTP activa a la proteína reguladora $G_s\alpha$ y mutaciones en las regiones de $G_s\alpha$ que inhiben de manera selectiva la actividad de GTPasa (trifosfatasa de guanosina), lo cual da por resultado una estimulación constitutiva de la vía de transducción de la señal de la proteína cinasa A relacionada con el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate,* AMP) cíclico. Estas mutaciones del receptor acoplado a la proteína $G_s\alpha$ pueden ocasionar un funcionamiento autónomo del hueso (receptor de la hormona paratiroidea), la piel (receptor de la hormona estimulante del melanocito) y diversas glándulas endocrinas, que incluyen el ovario (receptor de la hormona estimulante del folículo), el tiroides (receptor de la hormona estimulante del tiroides), las suprarrenales (receptor de la hormona adrenocorticotrópica) y la hipófisis (receptor de la hormona liberadora de hormona del crecimiento). Las lesiones esqueléticas constan en gran parte de células mesenquimatosas que no se diferencian hacia osteoblastos, lo que trae consigo la formación de hueso imperfecto. En algunas zonas óseas, células semejantes a fibroblasto desarrollan características de osteoblastos, por cuanto producen matriz extracelular que se organiza para formar hueso entrelazado. Puede ocurrir calcificación en algunas regiones. En otras, las células tienen características de condrocitos y producen una matriz extracelular semejante a cartílago.

Presentación clínica

La displasia fibrosa ocurre con la misma frecuencia en individuos de uno y otro sexo, en tanto que la MAS con pubertad precoz es más común en las niñas (10:1). La forma monostótica es la más común y suele diagnosticarse en pacientes de entre 20 y 30 años de edad sin lesiones cutáneas concomitantes. La forma poliostótica típicamente se manifiesta en niños <10 años de edad y puede

avanzar con la edad. La enfermedad de inicio temprano suele ser más grave. Las lesiones se tornan quiescentes en la pubertad y avanzan durante el embarazo o con el tratamiento estrogénico. En la displasia fibrosa poliostótica, las lesiones afectan muy comúnmente al maxilar y a otros huesos craneofaciales, arcos costales y porciones metafisarias o diafisarias proximales del fémur o la tibia. Las lesiones óseas expansivas producen dolor, deformidad, fracturas y compresión de nervios. La degeneración sarcomatosa que afecta a los huesos de la cara o al fémur es infrecuente (<1%). El riesgo de transformación maligna aumenta con la radiación, la cual ha resultado ser un tratamiento ineficaz. En raros pacientes con lesiones difusas, la pérdida renal de fosfato y la hipofosfatiemia pueden ocasionar raquitismo u osteomalacia. La hipofosfatiemia puede deberse a la producción de un factor fosfatúrico por el tejido fibroso anormal.

Los pacientes con el síndrome de McCune-Albright pueden tener manchas café con leche, las cuales constituyen lesiones cutáneas planas e hiperpigmentadas que tienen bordes ásperos ("costa de Maine"), a diferencia de las lesiones café con leche que ocurren en la neurofibromatosis, que muestran bordes lisos ("costa de California"). La endocrinopatía más común es la pubertad seudoprecoz isosexual en las niñas. Otros trastornos endocrinos menos frecuentes incluyen tirotoxicosis, síndrome de Cushing, acromegalia, hiperparatiroidismo, hiperprolactinemia y pubertad seudoprecoz en niños.

Datos radiográficos

En los huesos largos, es típico que las lesiones displásicas fibrosas sean zonas radiolúcidas bien definidas, con cortezas delgadas y un aspecto de cristal esmerilado. Las lesiones pueden estar lobuladas y mostrar zonas trabeculadas de radiolucidez (fig. 334-4). La afección de los huesos de la cara por lo general produce lesiones radiodensas, las cuales pueden crear un aspecto leonino (leontiasis ósea). Las lesiones craneales expansivas reducen el diámetro de los agujeros y causan lesiones ópticas, disminuyen la capacidad auditiva y originan otras manifestaciones de compresión de pares craneales.

FIGURA 334-4.



Radiografía de un varón de 16 años de edad con displasia fibrosa de la parte proximal del fémur derecho. Adviértanse las múltiples lesiones quísticas, que incluyen la gran lesión radiolúcida en la parte media y proximal de la diáfisis con el festoneado de la superficie interior. El cuello femoral contiene dos lesiones quísticas radiolúcidas.

Resultados de estudios de laboratorio

La fosfatasa alcalina en suero a veces se encuentra alta, pero son normales los niveles de calcio, hormona paratiroidea, 25-hidroxivitamina D y 1,25-dihidroxivitamina D. Los pacientes con lesiones poliostóticas extensas pueden manifestar hipofosfatiemia, hiperfosfaturia y osteomalacia. También pueden hallarse altos los marcadores bioquímicos del recambio óseo.

Tratamiento

No ocurre una curación espontánea de las lesiones ni se cuenta con un tratamiento eficaz. Se ha comunicado el mejoramiento en la ostalgia y la resolución parcial o completa de las lesiones radiográficas después del tratamiento intravenoso con bisfosfonatos. Se utiliza la estabilización quirúrgica para evitar fracturas patológicas o la destrucción de un espacio articular importante, así

como para aliviar la compresión de las raíces nerviosas o de los pares craneales o de la obstrucción sinusal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras displasias de hueso y cartílago

Paquidermoperiostosis

La paquidermoperiostosis u osteoartropatía hipertrófica (primaria o idiopática) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por la formación de hueso nuevo perióstico que afecta las partes más distales de las extremidades. Las lesiones se manifiestan por hipocratismo digital e hiperhidrosis y engrosamiento de la piel, principalmente de la cara y la frente. Los cambios suelen aparecer durante la adolescencia, avanzan en el siguiente decenio y luego se vuelven quiescentes. Durante la fase activa, el crecimiento progresivo de las manos y los pies produce un aspecto semejante al de una garra que puede confundirse con acromegalia. También se presentan artralgias, seudogota y limitación de la movilidad. El trastorno debe distinguirse de la osteopatía hipertrófica secundaria que se desarrolla durante la evolución de los trastornos pulmonares graves. Los dos trastornos pueden diferenciarse con las radiografías estándar de los dedos de las manos, en las cuales la paquidermoperiostosis secundaria produce una abundante formación de hueso nuevo perióstico y una superficie lisa y ondulante. En cambio, la osteopatía hipertrófica primaria se caracteriza por una superficie perióstica irregular.

No hay pruebas sanguíneas o urinarias que sean diagnósticas. El líquido sinovial no tiene un perfil inflamatorio. No se cuenta con tratamiento específico, si bien la experiencia limitada con colquicina sugiere cierto beneficio en el control de las artralgias.

Osteocondrodisplasias

Éstas incluyen varios centenares de trastornos hereditarios del tejido conectivo. Estas anormalidades primarias del cartílago se manifiestan por trastornos del crecimiento cartilaginoso y óseo. Aquí se describirán algunas condrodisplasias de la placa de crecimiento. → ***En el capítulo 342 se describirán las condrodisplasias.***

Acondrodisplasia

Se trata de una forma relativamente común de enanismo de extremidades cortas que se presenta en uno de cada 15 000 a uno de cada 40 000 nacidos vivos. La enfermedad es causada por una mutación del gen del receptor al factor de crecimiento del fibroblasto 3 (*fibroblast growth factor receptor 3*, FGFR3), que produce un estado de ganancia de función. Casi todos los casos son mutaciones esporádicas. Sin embargo, cuando el trastorno aparece en familias, el patrón de

herencia es compatible con un trastorno autosómico dominante. El defecto primario es una proliferación anormal del condrocito y la placa de crecimiento que produce desarrollo de huesos largos proporcionalmente gruesos pero cortos. Otras regiones de los huesos largos pueden estar relativamente ilesas. El trastorno se manifiesta por la presentación de extremidades cortas (ante todo las porciones proximales), tronco normal, cabeza grande, nariz en silla de montar y una lordosis lumbar acentuada. La deformidad raquídea grave puede llevar a la compresión medular. El trastorno homocigoto es más grave que la forma esporádica y puede causar la muerte en el neonato. La seudoacondroplasia desde el punto de vista clínico semeja a una acondroplasia, pero no conlleva anormalidades craneales.

Encondromatosis

A ésta se le llama discondroplasia o enfermedad de Ollier; también es un trastorno de la placa del crecimiento en el cual no se resorbe el cartílago primario. La osificación de cartílago ocurre de manera normal pero no se resorbe normalmente, con su consiguiente acumulación. Los cambios son más intensos en los extremos de los huesos largos, donde ocurren las tasas de crecimiento más altas. El condrosarcoma se desarrolla rara vez. A la relación de encondromatosis y hemangiomas cavernosos de la piel y los tejidos blandos se denomina *síndrome de Maffucci.* Tanto la enfermedad de Ollier como el síndrome de Maffucci guardan relación con diversos cánceres, entre los que figuran el tumor de células de la granulosa del ovario y el glioma cerebral.

Exostosis múltiples

A esto también se le denomina aclasis diafisaria u osteocondromatosis; es un trastorno genético que se caracteriza por un patrón de herencia autosómico dominante. En este trastorno, se desplazan las zonas de las placas de crecimiento, al parecer por el crecimiento que ocurre a través de un defecto en el pericondrio. La lesión comienza con invasión vascular del cartílago de la placa de crecimiento, dando por resultado un dato radiográfico característico de una masa que está en comunicación directa con la cavidad medular del hueso progenitor. Se resorbe la corteza subyacente. La enfermedad es causada por mutaciones inactivantes de los genes *EXT1* y *EXT2,* cuyos productos normalmente regulan el procesamiento de las proteínas citoesqueléticas del condrocito. Los productos del gen *EXT* posiblemente funcionan como supresores tumorales y la mutación de la pérdida de la función origina una proliferación anormal del cartílago de la placa de crecimiento. Las lesiones solitarias o múltiples están situadas en las metáfisis de los huesos largos. Aunque suelen ser asintomáticas, las lesiones interfieren en el funcionamiento articular o tendinoso o comprimen los nervios periféricos. Las lesiones dejan de aumentar de tamaño cuando cesa el crecimiento, pero pueden experimentar recurrencia durante el embarazo. Hay un pequeño riesgo de transformación maligna hacia condrosarcoma.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Calcificación y osificación extraesqueléticas (ectópicas)

El depósito de cristales de fosfato de calcio (*calcificación*) o la formación de hueso verdadero (*osificación*) en tejido blando no óseo puede presentarse por uno de tres mecanismos: 1) calcificación metastásica debida a un producto supranormal de la concentración de calcio por fosfato en el líquido extracelular; 2) calcificación distrófica debida al depósito de mineral en el tejido metabólicamente alterado o necrótico pese a los niveles séricos normales de calcio y fosfato; y 3) osificación ectópica o formación de hueso verdadero. En el cuadro 334-2 se enumeran los trastornos que pueden ocasionar calcificación u osificación extraesqueléticas.

Cuadro 334-2. Enfermedades y trastornos relacionados con la calcificación y la osificación ectópicas

Calcificación metastásica
Estados hipercalcémicos
Hiperparatiroidismo primario
Sarcoidosis
Intoxicación por vitamina D
Síndrome de leche y alcalinos
Insuficiencia renal
Hiperfosfatiemia
Calcinosis tumoral
Hiperparatiroidismo secundario
Seudohipoparatiroidismo
Insuficiencia renal
Hemodiálisis
Lisis celular consecutiva a quimioterapia
Tratamiento con vitamina D y fosfato
Calcificación distrófica
Trastornos inflamatorios
Esclerodermia

Dermatomiositis
Lupus eritematoso generalizado
Inducida por traumatismo
Osificación ectópica
Miositis osificante
Consecutiva a cirugía
Quemaduras
Lesión neurológica
Otros traumatismos
Fibrodisplasia osificante progresiva

Calcificación metastásica

La calcificación de los tejidos blandos puede complicar las enfermedades que conllevan grados importantes de hipercalcemia, hiperfosfatiemia o de ambas a la vez. Además, los tratamientos con vitamina D y fosfato o la administración de calcio en presencia de hiperfosfatiemia leve, como durante la hemodiálisis, pueden inducir a la calcificación ectópica. La precipitación de fosfato de calcio puede complicar cualquier trastorno cuando el producto de la concentración de calcio por fosfato en suero es >75. El depósito inicial de fosfato de calcio consiste en pequeños cristales mal organizados, que después se organizan para formar cristales de hidroxiapatita. Las calcificaciones que ocurren en los estados hipercalcémicos con fosfato normal o bajo tienen predilección por el riñón, los pulmones y la mucosa gástrica. La hiperfosfatiemia con calcio sérico normal o bajo favorece la calcificación de los tejidos blandos, con predilección por los riñones y las arterias. Los trastornos del calcio y el fosfato en la insuficiencia renal y la hemodiálisis son causas comunes de calcificación de los tejidos blandos (metastásica).

Calcinosis tumoral

Es un trastorno genético raro que se caracteriza por masas de calcificaciones metastásicas en tejidos blandos que rodean articulaciones mayores, con mayor frecuencia hombros, caderas y tobillos. La calcinosis tumoral difiere de otros trastornos en que las masas periarticulares contienen cristales de hidroxiapatita o complejos amorfos de fosfato y calcio, en tanto que en la fibrodisplasia osificante progresiva (véase más adelante en el presente capítulo), se forma hueso verdadero en los tejidos blandos. Alrededor de 33% de los casos de calcinosis tumoral son familiares y se han comunicado modos de herencia autosómicos recesivos y autosómicos dominantes. La enfermedad también se vincula con una anormalidad en la dentición de expresión variable y que se caracteriza por raíces bulbosas cortas, calcificación de la pulpa y depósito de dentina radicular en remolinos. El defecto primario que interviene en la calcificación metastásica parece ser la hiperfosfatiemia, que resulta de la mayor capacidad del túbulo renal para resorber el fosfato filtrado. La calcificación espontánea de los tejidos blandos guarda relación con la elevación en el fosfato sérico, que junto

con el calcio sérico normal sobrepasa un producto de concentración de 75.

Todos los pacientes estadounidenses notificados han sido de ascendencia africana. La enfermedad suele presentarse en la infancia y continúa de por vida. Es típico que las masas calcificadas sean indoloras y crezcan con frecuencias variables, volviéndose a veces grandes y voluminosas. Las masas a menudo están situadas cerca de articulaciones mayores, pero se mantienen extracapsulares. Por lo general la esfera de movimiento de las articulaciones no está restringida, a menos que los tumores sean grandes. Entre las complicaciones destacan la compresión de estructuras neurales y la ulceración de la piel que las cubre, con drenaje de líquido cretáceo y riesgo de infección secundaria. Los depósitos pequeños no detectados en las radiografías estándar pueden identificarse mediante gammagrafía ósea con tecnecio-99m. Los datos de laboratorio más comunes son hiperfosfatiemia y elevación en los niveles séricos de 1,25-dihidroxivitamina D. Los niveles de calcio, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina en suero suelen resultar normales. La función renal también suele ser normal. La excreción urinaria de calcio y fosfato son bajas y los balances de calcio y fosfatos son positivos.

Puede presentarse una forma adquirida de esta enfermedad con otras causas de la hiperfosfatiemia, por ejemplo, hiperparatiroidismo secundario consecutivo a hemodiálisis, hipoparatiroidismo, seudohipoparatiroidismo y lisis celular masiva debida a quimioterapia por leucemia. El traumatismo de los tejidos por el movimiento articular contribuye a las calcificaciones periarticulares. También se observan calcificaciones metastásicas en trastornos que se relacionan con hipercalcemia, como la sarcoidosis, la intoxicación por vitamina D, el síndrome de la leche y los alcalinos y el hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, en estos trastornos es más factible que los depósitos minerales ocurran en órganos con transporte de protones activo como el riñón, el pulmón y la mucosa gástrica, en los cuales las bombas de protones generan un medio alcalino.

Tratamiento

Se han logrado éxitos terapéuticos con la resección quirúrgica de masas calcificadas subcutáneas, las cuales por lo general no experimentan recurrencia cuando se elimina toda la calcificación del sitio. La reducción del fosfato sérico mediante la restricción crónica de fósforo puede lograrse utilizando una baja ingesta de fósforo alimentario sola o en combinación con fijadores de fosfato orales. La adición del agente fosfatúrico acetazolamida es de utilidad. Las experiencias limitadas con el uso de la acción fosfatúrica de la calcitonina merecen pruebas adicionales.

Calcificación distrófica

La calcificación postraumática puede presentarse con niveles séricos de calcio y fosfato normales y con un producto normal de solubilidad del ion. El mineral depositado se encuentra en forma de fosfato de calcio amorfo o de cristales de hidroxiapatita. La calcificación de los tejidos blandos que complica a trastornos del tejido conectivo como esclerodermia, dermatomiositis y lupus eritematoso generalizado puede afectar a zonas circunscritas de la piel o del tejido subcutáneo más profundo y se denomina *calcinosis circunscrita.* El depósito de mineral en zonas de lesión de tejidos más

profunda, incluidos sitios periarticulares, se denomina *calcinosis universal*.

Osificación ectópica

La verdadera formación de hueso extraesquelético que comienza en zonas de fascitis consecutiva a intervención quirúrgica, traumatismo, quemaduras o lesión neurológica se denomina *miositis osificante.* El hueso formado se organiza como laminar o trabecular y los osteoblastos y los osteoclastos normales conducen la remodelación activa. Puede haber sistemas haversianos bien desarrollados y elementos medulares. Una segunda causa de formación de hueso ectópico ocurre en un trastorno hereditario, la *fibrodisplasia osificante progresiva.*

Fibrodisplasia osificante progresiva

A ésta se le denomina *miositis osificante progresiva*; es un trastorno autosómico dominante raro que se caracteriza por deformidades congénitas de las manos y los pies y tumefacciones episódicas de los tejidos blandos que después se osifican. La formación de hueso ectópico ocurre en fascias, tendones, ligamentos y el tejido conectivo situado dentro de músculos voluntarios. La induración dolorosa y ahulada, a veces desencadenada por traumatismo, se desarrolla en los tejidos blandos y gradualmente se calcifica. Tarde o temprano, se forma hueso heterotópico en estos sitios de traumatismo de tejidos blandos. La morbilidad obedece a que el hueso heterotópico interfiere en el movimiento y funcionamiento normales del músculo y otros tejidos blandos. La mortalidad suele relacionarse con la neumopatía restrictiva causada por una incapacidad del tórax para distenderse. Las pruebas de laboratorio son irrelevantes.

No hay un tratamiento médico eficaz. Los bisfosfonatos, los glucocorticoides y una dieta baja en calcio en gran parte han sido ineficaces para detener el avance de la osificación. No es recomendable la resección quirúrgica de hueso ectópico, ya que el traumatismo por dicha intervención quirúrgica puede desencadenar la formación de nuevas zonas de hueso heterotópico. Las complicaciones dentales, que incluyen mandíbula congelada, pueden ocurrir tras la inyección de anestésicos locales. En consecuencia, las imágenes de tomografía computadorizada de la mandíbula deberán obtenerse para detectar los primeros puntos de osificación de los tejidos blandos antes que se aprecien en la radiografía estándar.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Reconocimiento

Los autores agradecen las colaboraciones del Dr. Stephen M. Krane para este capítulo en ediciones anteriores de la obra de Harrison.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Altman RD: Paget disease of bone, in *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*, FL Coe, MJ Favus (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002

Campos-Xavier B et al: Phenotypic variability at the TGF-beta 1 locus in Camurati-Engelmann disease. Hum Genet 109:653, 2001 [PMID: 11810278]

Cleiren E et al: Albers-Schonberg disease (autosomal dominant osteopetrosis type II) results from mutations in the ClCN7 chloride channel gene. Hum Mol Genet 10:2861, 2001 [PMID: 11741829]

Hocking LJ et al: Domain-specific mutations in sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget disease. Hum Mol Genet 11:2735, 2002 [PMID: 12374763]

Hofbauer LC, Heufelder AE: Role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. J Mol Med 79:243, 2001 [PMID: 11485016]

Isaia GC et al: Bone turnover in children and adolescents with McCune-Albright syndrome treated with pamidronate for bone fibrous dysplasia. Calcif Tiss Int 71:121, 2002 [PMID: 12200645]

Lyles KW et al: A clinical approach to diagnosis and management of Paget disease of bone. J Bone Miner Res 16:1379, 2001 [PMID: 11499860]

Sobacchi C et al: The mutational spectrum of human malignant autosomal recessive osteopetrosis. Hum Mol Genet 10:1767, 2001 [PMID: 11532986]

Waguespack SG et al: Measurement of tartrate-resistant acid phosphatase and the brain isoenzyme of creatine kinase accurately diagnoses type II autosomal dominant osteopetrosis but does not identify gene carriers. J Clin Endocrinol Metab 87:2212, 2002 [PMID: 11994366]

Watanabe H et al: Function of mutant (G1144A) tissue-nonspecific ALP gene from hypophosphatasia. J Bone Miner Res 17:1945, 2002 [PMID: 12412800]

Weinstein LS et al: Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. Endocrine Rev 22:675, 2001 [PMID: 11588148]

Whyte MP et al: Osteoprotegrin deficiency and juvenile Paget disease. N Engl J Med 347:175, 2002 [PMID: 12124406]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas: introducción

Las lipoproteínas son complejos de lípidos y proteínas esenciales para el transporte de colesterol, triglicéridos y vitaminas liposolubles. Hasta hace poco tiempo, los trastornos de las lipoproteínas eran de la incumbencia de los lipidólogos, pero la demostración de que el tratamiento liporreductor reduce en grado importante las complicaciones clínicas de las enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) han llevado el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos al dominio del internista general. Las consecuencias metabólicas relacionadas con los cambios en la dieta y en el modo de vida han aumentado el número de individuos hiperlipidémicos que podrían beneficiarse del tratamiento liporreductor. El desarrollo de agentes farmacológicos seguros, eficaces y bien tolerados ha expandido considerablemente el arsenal terapéutico que el médico tiene a su disposición para tratar los trastornos del metabolismo de los lípidos. Así, el diagnóstico y el tratamiento apropiado de estos trastornos son decisivamente importantes en el ejercicio de la medicina. En el presente capítulo se revisan la fisiología normal de las lipoproteínas, la fisiopatología de los trastornos conocidos que afectan a un solo gen en el metabolismo de las lipoproteínas, los factores ambientales que influyen en el metabolismo de las lipoproteínas y los métodos prácticos para su diagnóstico y tratamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

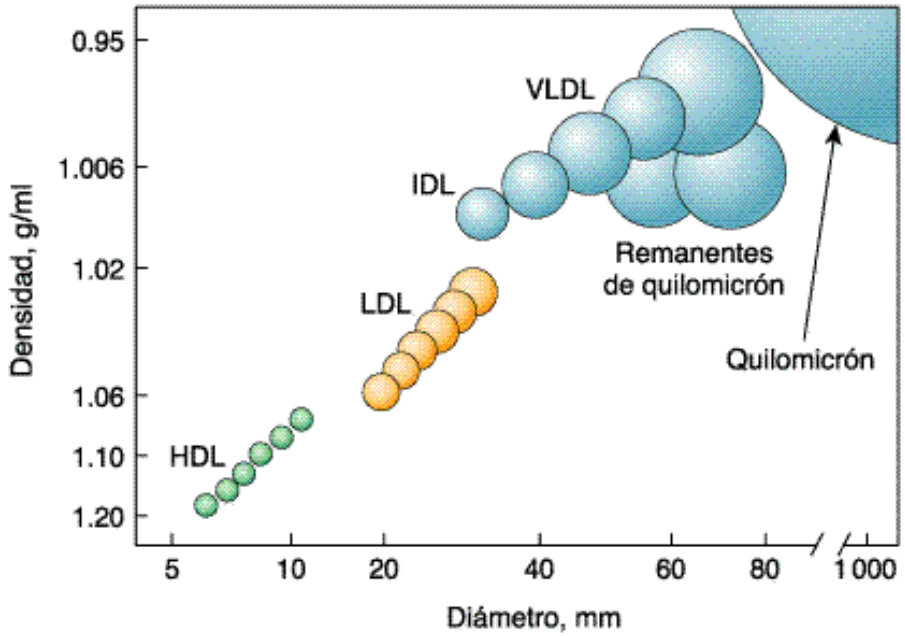
Metabolismo de las lipoproteínas

Clasificación y composición de las lipoproteínas

Las lipoproteínas son complejos de gran tamaño, en su mayor parte esféricos, que transportan lípidos (principalmente triglicéridos, ésteres colesterilo y vitaminas liposolubles) a través de los líquidos del organismo (plasma, líquido intersticial y linfa) hacia los tejidos y desde los mismos. Las lipoproteínas desempeñan un papel esencial en la absorción del colesterol de los alimentos, los ácidos grasos de cadena larga y las vitaminas liposolubles, el transporte de triglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles desde el hígado hasta los tejidos periféricos y el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado.

Las lipoproteínas contienen un núcleo de lípidos hidrófobos (triglicéridos y ésteres colesterilo) rodeados por lípidos hidrófilos (fosfolípidos, colesterol no esterificado) y por proteínas que interactúan con los líquidos corporales. Las lipoproteínas del plasma se dividen en cinco clases principales, basadas en sus densidades relativas (fig. 335-1 y cuadro 335-1): quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoproteins*, VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (*intermediate-density lipoproteins*, IDL), lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) y lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL). Cada clase de lipoproteínas comprende una familia de partículas que tienen variaciones leves en densidad, tamaño, migración durante la electroforesis y composición proteínica. La densidad de una lipoproteína está determinada por la cantidad de lípido y proteína por partícula. Las lipoproteínas de alta densidad son las menores y más densas de las lipoproteínas, en tanto que los quilomicrones y las VLDL son las partículas de lipoproteína de mayor tamaño y menos densas. La mayor parte de los triglicéridos es transportada en quilomicrones o VLDL y la mayor parte del colesterol es transportada en forma de ésteres colesterilo en las LDL y las lipoproteínas de alta densidad.

FIGURA 335-1.



Densidad y distribución según tamaño de las principales clases de partículas de lipoproteína. Las lipoproteínas se clasifican de acuerdo con su densidad y tamaño, los cuales guardan una relación inversa. VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad.

Cuadro 335-1. Clases principales de lipoproteínas[a]

				Apolipoproteínas		
Lipoproteínas	**Densidad, g/ml[b]**	**Tamaño en nm[c]**	**Movilidad electroforética[d]**	**Mayores**	**Otros**	**Otros componentes**
Quilomicrones	0.930	75-1 200	Origen	ApoB-48	A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Ésteres retinil
Remanentes de quilomicrón	0.930-1.006	30-80	Pre-β lenta	ApoB-48	E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Ésteres retinil
VLDL	0.930-1.006	30-80	Pre-β	ApoB-100	E, A-I, A-II, A-V, C-I, C-II, C-III	Vitamina E
IDL	1.006-1.019	25-35	Pre-β lenta	ApoB-100	E, C-I, C-II, C-III	Vitamina E
LDL	1.019-1.063	18-25	β	ApoB-100		Vitamina E
HDL	1.063-1.210	5-12	α	ApoA-I	A-II, A-IV, E, C-III	LCAT, CETP, paroxonasa
Lp(a)	1.050-1.120	25	Pre-β	ApoB-100	Apo(a)	

[a] Todas las clases de lipoproteína contienen fosfolípidos, colesterol esterificado y no esterificado y triglicéridos en grados variables.

[b] La densidad de la partícula es determinada mediante ultracentrifugación.

[c] El tamaño de la partícula se determina utilizando electroforesis de gel.

[d] La movilidad electroforética de la partícula en electroforesis en gel de agarosa refleja el tamaño y la carga de superficie de la partícula, en la que beta es la posición de LDL y alfa, la posición de las lipoproteínas de alta densidad.

Nota: VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; Lp(a), lipoproteína A; LCAT, aciltransferasa de lecitina y colesterol; CETP, proteína de transferencia de ésteres colesterilo.

Se requieren las apolipoproteínas para el ensamble y la estructura de las lipoproteínas (cuadro 335-2). Las apolipoproteínas también sirven para activar enzimas importantes en el metabolismo de las lipoproteínas y para mediar su fijación a los receptores de la superficie. La ApoA-I, que es sintetizada en el hígado y en el intestino, se encuentra prácticamente en todas las partículas de HDL. La ApoA-II es la segunda apolipoproteína de HDL más abundante y se halla en casi dos tercios de todas las partículas de HDL. La ApoB es la principal proteína estructural de quilomicrones, VLDL, IDL y LDL; todas las partículas de lipoproteína contienen una molécula de ApoB, sea ApoB-48 (quilomicrones) o ApoB-100 (VLDL, IDL o LDL). El hígado humano sintetiza únicamente ApoB-100 y el intestino elabora ApoB-48, que deriva del mismo gen mediante la edición del mRNA. La ApoE se encuentra en múltiples copias en quilomicrones, VLDL y IDL y desempeña un papel decisivo en el metabolismo y en la depuración de las partículas ricas en triglicéridos. Tres apolipoproteínas de la serie C (apoC-I, -II y -III) también participan en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Las demás apolipoproteínas se enuncian en el cuadro 335-2.

Cuadro 335-2. Apolipoproteínas mayores

Apolipoproteína	Fuente primaria	Vinculación a lipoproteína	Función
ApoA-I	Intestino, hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural para HDL; activa LCAT
ApoA-II	Hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural para HDL
ApoA-IV	Intestino	HDL, quilomicrones	Desconocida
ApoA-V	Hígado	VLDL	Desconocida
ApoB-48	Intestino	Quilomicrones	Proteína estructural para quilomicrones
ApoB-100	Hígado	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Proteína estructural para VLDL, LDL, IDL, Lp(a); ligando para fijación a receptor de LDL
ApoC-I	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Desconocida
ApoC-II	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Cofactor para LPL
ApoC-III	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Inhibe la fijación de lipoproteína a receptores
ApoD	Bazo, cerebro, testículos, suprarrenales	HDL	Desconocida

ApoE	Hígado	Remanentes de quilomicrón, IDL, HDL	Ligando para fijación a receptor de LDL
ApoH	Hígado	Quilomicrones, VLDL, LDL, HDL	Glucoproteína I B_2
ApoJ	Hígado	HDL	Desconocida
ApoL	Desconocido	HDL	Desconocida
Apo(a)	Hígado	Lp(a)	Desconocida

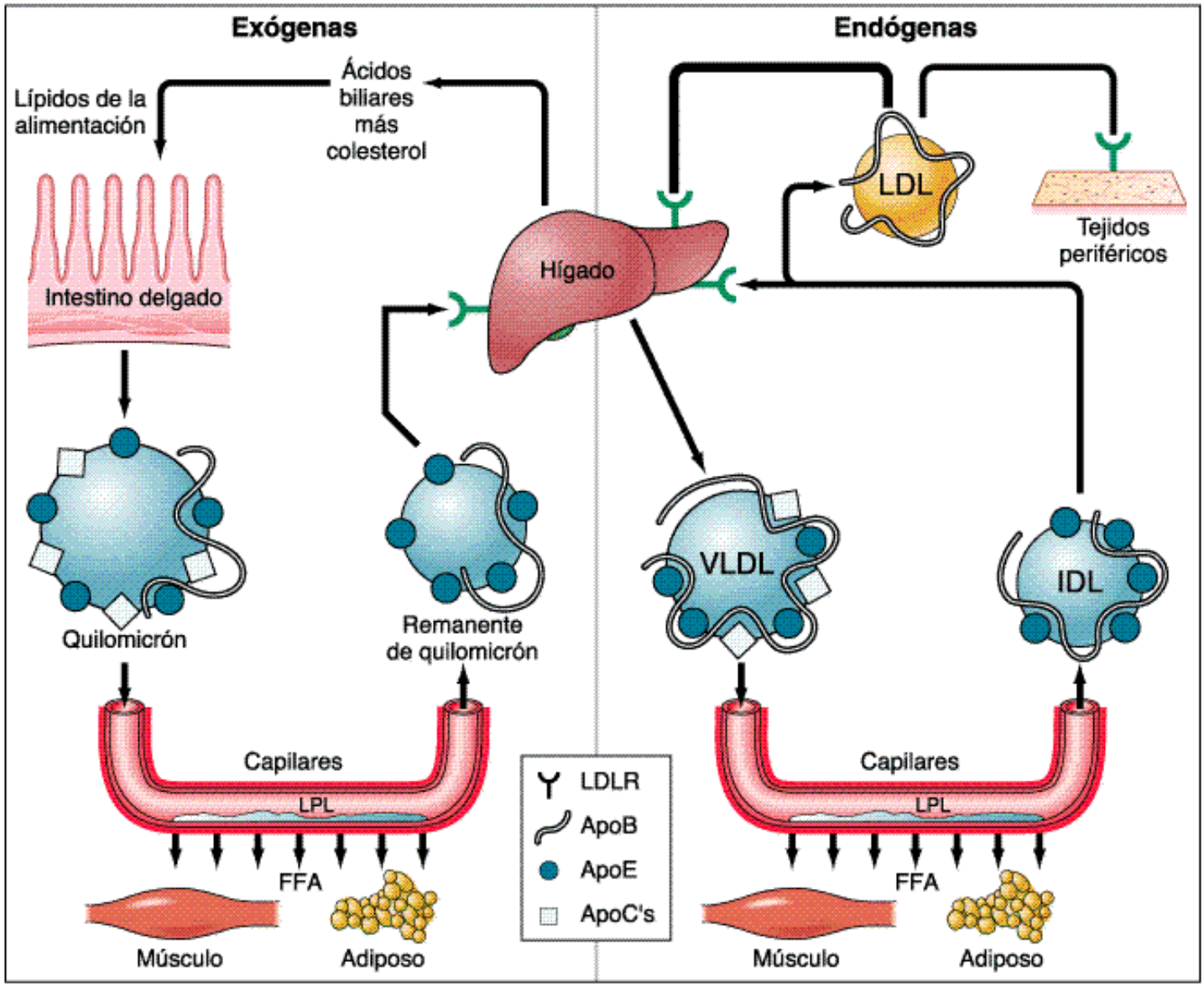
Nota: HDL, lipoproteína de alta densidad; LCAT, aciltransferasa de lecitina y colesterol; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; Lp(a), lipoproteína A; LPL, lipasa de lipoproteína.

Transporte de lípidos alimentarios (vía exógena)

La vía exógena del metabolismo de las lipoproteínas permite el transporte eficiente de los lípidos alimentarios (fig. 335-2). Los triglicéridos alimentarios son hidrolizados por lipasas pancreáticas dentro de la luz intestinal y son emulsificados con ácidos biliares para formar micelas. El colesterol y el retinol de los alimentos son esterificados (por la adición de un ácido graso) en el enterocito para formar ésteres colesterilo o ésteres retinil, respectivamente. Los ácidos grasos de cadena más larga (>12 carbonos) son incorporados a los triglicéridos y empacados con ApoB-48, ésteres colesterilo, , ésteres retinil, fosfolípidos y colesterol para formar quilomicrones. Los quilomicrones que se van generando son secretados hacia la linfa intestinal y luego descargados directamente en la circulación generalizada, donde experimentan múltiples cambios en los tejidos periféricos antes de llegar al hígado. Las partículas encuentran lipasa de lipoproteína (*lipoprotein lipase*, LPL), la cual está anclada a los proteoglucanos que revisten las superficies del endotelio capilar del tejido adiposo, el corazón y el músculo estriado (fig. 335-2). Los triglicéridos de los quilomicrones son hidrolizados por la LPL, con liberación de ácidos grasos libres; la ApoC-II, que es transferida por los quilomicrones de la circulación, actúa como un cofactor para LPL en esta reacción. Los ácidos grasos libres liberados son captados por los miocitos o adipocitos adyacentes y oxidados o reesterificados y almacenados en forma de triglicérido. Algunos ácidos grasos libres fijan albúmina y son transportados a otros tejidos, ante todo al hígado. Las partículas de quilomicrón se retraen progresivamente de tamaño conforme el núcleo hidrófobo es hidrolizado y los lípidos hidrófilos (colesterol y fosfolípidos) de la superficie de la partícula son transferidos a las HDL. Las partículas resultantes, menores, más ricas en éster de colesterol, se denominan *remanentes de quilomicrón*. Las partículas remanentes son retiradas rápidamente de la circulación por el hígado mediante un proceso que requiere ApoE. En consecuencia, en todo caso quedan pocos quilomicrones presentes en la sangre después de un ayuno de 12 h de duración, excepto en individuos con trastornos en el metabolismo de los quilomicrones.

FIGURA 335-2.





Las vías metabólicas exógenas y endógenas de las lipoproteínas. La vía exógena transporta lípidos alimentarios a la periferia y al hígado. La vía exógena transporta lípidos hepáticos a la periferia. LPL, lipasa de lipoproteína; FFA, ácidos grasos libres (*free fatty acids*); VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LDLR, receptor de lipoproteína de baja densidad.

Transporte de lípidos hepáticos (vía endógena)

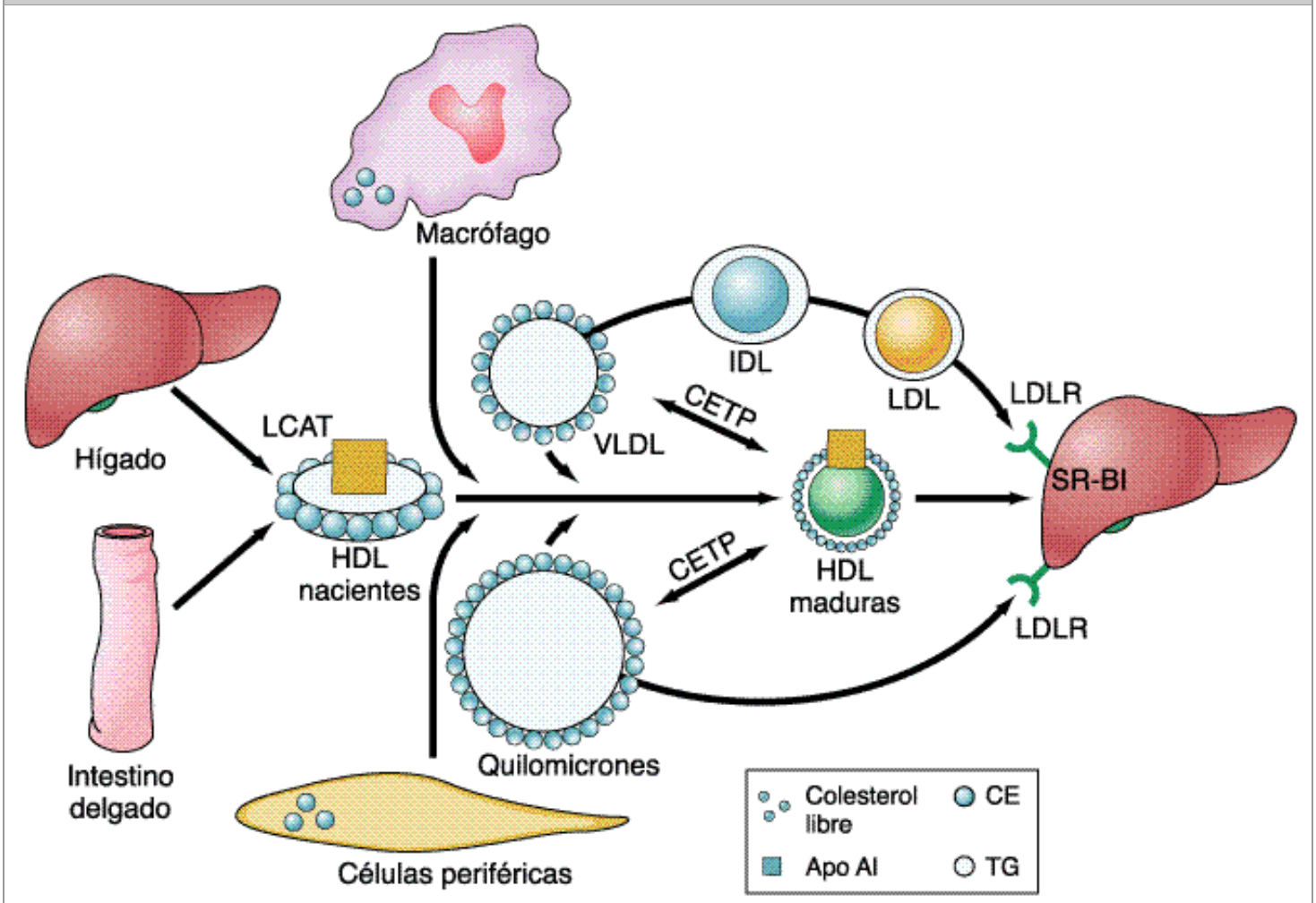
La *vía endógena del metabolismo de las lipoproteínas* representa la secreción hepática del metabolismo de VLDL a IDL y LDL (fig. 335-2). Las partículas de VLDL semejan a los quilomicrones en cuanto a su composición de proteínas pero contienen apoB-100, más que apoB-48, y tienen un mayor índice de colesterol a triglicérido (alrededor de 1 mg de colesterol por cada 5 mg de triglicéridos). Los triglicéridos de las VLDL derivan predominantemente de la esterificación de los ácidos grasos de cadena larga. El empaquetamiento de los triglicéridos hepáticos con los otros componentes importantes de la partícula de VLDL naciente (apoB-100, ésteres colesterilo, fosfolípidos y vitamina E) requiere la acción de la enzima proteína de transporte microsómico (*microsomal transfer protein*, MTP). Después de su secreción hacia el plasma, las VLDL adquieren múltiples copias de apoE y apolipoproteínas de la serie C. Los triglicéridos de VLDL son hidrolizados por LPL, ante todo en tejidos muscular y adiposo. Conforme los remanentes de VLDL experimentan hidrólisis adicional, siguen encogiéndose y se convierten en *IDL,* las cuales contienen cantidades similares de colesterol y triglicéridos. El hígado retira entre 40 y 60% de los remanentes de VLDL y IDL mediante endocitosis mediada por el receptor a LDL a través de la unión a la apoE. La IDL restante es remodelada por la lipasa hepática

(*hepatic lipase*, HL) para formar LDL; durante este proceso, la mayor parte del triglicérido de la partícula es hidrolizada y todas las apolipoproteínas excepto apoB-100 son transmitidas a otras lipoproteínas. El colesterol de las LDL constituye casi 70% del colesterol plasmático en la mayoría de los individuos. Aproximadamente 70% de las LDL de la circulación son despejadas mediante endocitosis mediada por el receptor a LDL en el hígado. La lipoproteína (a) (Lp[a]) es una lipoproteína similar a las LDL en cuanto a composición de lípido y proteína, pero contiene una proteína adicional denominada apolipoproteína (a) (apo[a]). La apo(a) es sintetizada en el hígado y adherida a la apoB-100 mediante un enlace disulfuro. Se desconoce el mecanismo por el cual la Lp(a) es retirada de la circulación.

Metabolismo de las HDL y transporte inverso de colesterol

Todas las células nucleadas sintetizan colesterol, pero sólo los hepatocitos pueden metabolizar de manera eficiente y excretar el colesterol del organismo. La vía predominante de la eliminación de colesterol es mediante la excreción hacia la bilis, sea en forma directa o tras su conversión a ácidos biliares. El colesterol de las células periféricas es transportado desde las membranas plasmáticas de dichas células hasta el hígado por un proceso mediado por las HDL y denominado *transporte inverso de colesterol* (fig. 335-3).

FIGURA 335-3.



Metabolismo de las HDL y transporte inverso de colesterol. Esta vía transporta el exceso de colesterol desde la periferia de nuevo al hígado para su excreción en la bilis. El hígado y el intestino producen HDL nacientes. El colesterol libre es adquirido por macrófagos y otras células periféricas y esterificado por LCAT, formando HDL madura. El colesterol unido a HDL puede ser captado selectivamente por el hígado a través de SR-B1. Como alternativa, el éster colesterilo de HDL puede ser transferido por CETP desde las HDL hasta las VLDL y los quilomicrones, que luego pueden ser captados por el hígado. LCAT, aciltransferasa de lecitina y colesterol; CETP, proteína de transferencia de ésteres colesterilo; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDLR, receptor de lipoproteína de baja densidad; TG, triglicéridos.

Las partículas de HDL nacientes son sintetizadas por el intestino y el hígado. Las partículas de HDL discoides recién formadas contienen apoA-I y fosfolípidos (principalmente lecitina) pero rápidamente adquieren colesterol no esterificado y fosfolípidos adicionales de los tejidos periféricos al transportarse por la proteína de cartucho de unión a trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) de la proteína de membrana A1 (*ATP-binding cassette protein A1*, ABCA1). Una vez incorporado en la partícula de HDL, el colesterol es esterificado por la aciltransferasa de lecitina y colesterol (*lecithin-cholesterol acyltransferase*, LCAT), una enzima del plasma vinculada a HDL. Conforme las HDL adquieren más ésteres colesterilo, se vuelven esféricas y apolipoproteínas y lípidos adicionales son transmitidos a las partículas desde las superficies de quilomicrones y VLDL durante la lipólisis.

El colesterol de las HDL es transportado a los hepatocitos por una vía indirecta y una directa. Los ésteres colesterilo de las HDL se transfieren a lipoproteínas que contienen apoB en intercambio por triglicérido, por acción de la proteína de transporte de ésteres colesterilo (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP). Los ésteres colesterilo luego son retirados de la circulación mediante endocitosis mediada por el receptor de LDL. El colesterol de las HDL también puede ser captado directamente por los hepatocitos a través de la clase de receptores depuradores BI (*scavenger receptor class BI*, SR-BI), un receptor de la superficie celular que media el transporte selectivo de lípidos hacia las células.

Las partículas de HDL sufren una remodelación considerable dentro del compartimiento plasmático a medida que transportan lípidos y proteínas a las lipoproteínas y células. Por ejemplo, después del intercambio de lípido mediado por CETP, las HDL enriquecidas con triglicérido se convierten en un sustrato para la HL, la cual hidroliza los triglicéridos y fosfolípidos para generar partículas de HDL menores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas

La identificación y caracterización de los genes que intervienen en las formas genéticas de la hiperlipidemia han esclarecido aspectos moleculares importantes de las misiones esenciales de apolipoproteínas, enzimas y receptores en el metabolismo de los lípidos.

Trastornos primarios de la biosíntesis de lipoproteínas que contiene ApoB como causa de niveles plasmáticos bajos de colesterol (causa conocida)

La síntesis y secreción de lipoproteínas que contienen apoB en los enterocitos de la parte proximal del intestino delgado y en los hepatocitos interviene en una serie compleja de eventos que coordinan el acoplamiento de diversos lípidos con apoB-48 y apoB-100, respectivamente.

Abetalipoproteinemias

La abetalipoproteinemia es una enfermedad autosómica rara causada por mutaciones en el gen que codifica MTP, la cual transfiere lípidos a los quilomicrones nacientes y VLDL en el intestino y el hígado respectivamente. Los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos son muy bajos en este trastorno y no se detectan quilomicrones, VLDL, LDL o apoB. Los padres de los pacientes con abetalipoproteinemia (que son heterocigotos obligados) tienen niveles plasmáticos normales de lípidos y apoB. La abetalipoproteinemia por lo general se presenta en las primeras etapas de la infancia con diarrea y deficiencia para medrar y clínicamente se caracteriza por absorción deficiente de grasas, degeneración espinocerebelosa, retinopatía pigmentada y acantocitosis. Las manifestaciones neurológicas iniciales son pérdida de los reflejos tendinosos profundos, a lo cual acompaña una disminución de la sensación vibratoria y propioceptiva de la parte distal de las extremidades inferiores, dismetría, ataxia y desarrollo de una marcha espástica, a menudo hacia el tercer o cuarto decenio de vida. Los pacientes con abetalipoproteinemia desarrollan también una retinopatía pigmentada progresiva que se manifiesta por una disminución de la visión nocturna y para los colores, después de lo cual ocurren reducciones en la agudeza visual diurna y al final avance hasta una virtual ceguera. La presencia de degeneración espinocerebelosa y retinopatía pigmentada en esta enfermedad ha dado por resultado el diagnóstico erróneo de ataxia de Friedreich. En contados casos, los pacientes con abetalipoproteinemia desarrollan una cardiomiopatía con arritmias letales concomitantes.

La mayor parte de las manifestaciones clínicas de la abetalipoproteinemia resultan de defectos en la absorción y el transporte de vitaminas liposolubles. La vitamina E y los ésteres retinil normalmente son transportados desde los enterocitos hasta el hígado por los quilomicrones y la vitamina E depende de las VLDL para su transporte fuera del hígado y hacia la circulación. Los pacientes con abetalipoproteinemia tienen una notable deficiencia de vitamina E y también deficiencia leve a moderada de vitamina A y vitamina K. El tratamiento de la abetalipoproteinemia consiste en una dieta baja en grasas, rica en calorías y enriquecida con vitaminas que conlleva grandes dosis suplementarias de vitamina E. Es indispensable comenzar el tratamiento a la brevedad para evitar el desarrollo de secuelas neurológicas.

Hipobetalipoproteinemia familiar

La hipobetalipoproteinemia homocigota familiar se caracteriza por un cuadro clínico similar a la abetalipoproteinemia, pero su herencia es autosómica codominante. La enfermedad puede diferenciarse de la abetalipoproteinemia en virtud de que los padres de los probandos con este trastorno tienen niveles de LDL-C y apoB en plasma que ascienden a menos de 50% de los valores normales. Las mutaciones en el gen que

codifica apoB-100 que interfieren con la síntesis de proteína son causas comunes de estos trastornos. Estos enfermos, al igual que aquéllos con abetalipoproteinemia, deberán remitirse a centros especializados para confirmar el diagnóstico y brindar el tratamiento apropiado.

Trastornos primarios del catabolismo de las lipoproteínas que contienen ApoB y que causan elevación en los niveles plasmáticos de colesterol (causa conocida)

Los defectos de un solo gen pueden ocasionar la acumulación de clases específicas de partículas de lipoproteína. Las mutaciones en los genes que codifican proteínas decisivas en el metabolismo y depuración de las lipoproteínas que contienen apoB producen hiperlipoproteinemias tipo I (quilomicronemia), II (elevaciones en las LDL) y tipo III (elevaciones en las IDL) (cuadro 335-3).

Cuadro 335-3. Hiperlipoproteinemias primarias causadas por mutaciones de un solo gen conocidas

Trastorno genético	Defecto génico	Lipoproteínas altas	Datos clínicos	Transmisión genética	Frecuencia estimada
Deficiencia de lipasa de lipoproteína	LPL (*LPL*)	Quilomicrones	Xantomas eruptivos, hepatosplenomegalia, pancreatitis	AR	1/1 000 000
Deficiencia familiar de apolipoproteína C-II	ApoC-II (*APOC2*)	Quilomicrones	Xantomas eruptivos, hepatosplenomegalia, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Deficiencia familiar de lipasa hepática	Lipasa hepática (*LIPC*)	Remanentes de VLDL	Ateroesclerosis prematura	AR	<1/1 000 000
Disbetalipoproteinemia familiar	ApoE (*APOE*)	Quilomicrones y remanentes de VLDL	Xantomas palmares y tuberoeruptivos, CHD, PVD	AR AD	1/10 000
Hipercolesterolemia familiar	Receptor a LDL (*LDLR*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AD	1/500
Defecto familiar en apoB-100	ApoB-100 (*APOB*) ($Arg_{3\,500} \rightarrow Gln$)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AD	1/1 000
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	ARH (*ARH*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AR	<1/1 000 000
Citoesterolemia	*ABCG5* o *ABCG8*	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AR	<1/1 000 000

Nota: AR, autosómica recesiva; AD, autosómica dominante; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; CHD, cardiopatía coronaria; PVD, vasculopatía periférica (*peripheral vascular disease*); LDL, lipoproteína de baja densidad.

Deficiencia de lipasa de lipoproteína y apoC-II (síndrome de quilomicronemia familiar; hiperlipoproteinemia tipo I)

Se requieren las LPL para la hidrólisis de triglicéridos en los quilomicrones y VLDL. La apoC-II es un cofactor para las LPL (fig. 335-2). La deficiencia genética de LPL o apoC-II da por resultado alteraciones en la lipólisis y elevaciones profundas en los quilomicrones plasmáticos. Estos pacientes también presentan elevaciones de las VLDL plasmáticas, pero predomina la quilomicronemia. En condiciones normales, los quilomicrones son deslipidizados y retirados de la circulación al cabo de 12 h después de la última comida, pero en los pacientes con deficiencia de LPL, los quilomicrones ricos en triglicéridos persisten en la circulación por algunos días. El plasma en ayuno es turbio y si se deja a una temperatura de 4°C durante algunas horas, los quilomicrones

flotarán en la parte superior y formarán un sobrenadante cremoso. En estos trastornos, denominados *síndromes de quilomicronemia familiar*, los niveles de triglicérido en ayuno casi siempre son mayores de 11.3 µmol/L (1 000 mg/100 ml). Los niveles de colesterol en ayuno también suelen estar altos, pero en grado mucho menor.

La deficiencia de LPL es autosómica recesiva y tiene una frecuencia en la población de aproximadamente una persona afectada en un millón. La deficiencia de apoC-II también es recesiva en su tipo de herencia y es incluso menos común que la deficiencia de LPL. Múltiples mutaciones en los genes para LPL y apoC-II causan estas enfermedades. Los heterocigotos para LPL obligados tienen niveles plasmáticos de triglicéridos normales o muestran elevaciones leves a moderadas, en tanto que los individuos heterocigotos para la mutación en apoC-II no son hipertrigliceridémicos.

Tanto la deficiencia de LPL como la de apoC-II por lo general se presentan en la infancia con crisis recurrentes de dolor abdominal intenso vinculado a pancreatitis aguda. En el examen fundoscópico, los vasos sanguíneos de la retina son opalecentes (*lipemia retinal*). Los xantomas eruptivos, que son pequeñas pápulas de color blanco amarillento, a menudo aparecen en racimos en dorso, nalgas y superficies extensoras de brazos y las piernas. Estas lesiones cutáneas típicamente indoloras se vuelven pruriginosas conforme avanzan.
La hepatosplenomegalia resulta de la captación de quilomicrones de la circulación por las células reticuloendoteliales en el hígado y el bazo. Por razones desconocidas, algunos pacientes con quilomicronemia persistente y acentuada nunca desarrollan pancreatitis, xantomas eruptivos ni hepatosplenomegalia. No se ha demostrado de forma fehaciente que la ASCVD prematura sea una característica de los síndromes de quilomicronemia familiar.

Los diagnósticos de deficiencia de LPL y apoC-II se establecen enzimáticamente mediante el análisis de la actividad lipolítica de triglicéridos en el plasma tras la acción de la heparina. Se obtiene una muestra de sangre después de una inyección de heparina intravenosa para liberar las lipasas ligadas al endotelio. La actividad de LPL está reducida profundamente tanto en la deficiencia de LPL como en la de apoC-II; en los pacientes con esta última deficiencia, la adición de plasma normal (una fuente de apoC-II) previa a la adición de heparina normaliza la actividad de LPL, pero esta corrección no ocurre en pacientes con deficiencia de lipasa de lipoproteína.

La principal intervención terapéutica en los síndromes de quilomicronemia familiar es la restricción de grasas alimentarias (a un mínimo de 15 g/día) y los suplementos de vitaminas liposolubles. La interconsulta con un dietista certificado que esté familiarizado con este trastorno es esencial. La suplementación calórica con triglicéridos de cadena media, los cuales se absorben directamente hacia la circulación portal, es de utilidad, pero puede acompañarse de fibrosis hepáticas cuando se utiliza por períodos prolongados. Cuando la restricción de las grasas en la alimentación por sí sola no da resultado para resolver la quilomicronemia, los aceites de pescado han sido eficaces en algunos pacientes. En los enfermos con deficiencia de apoC-II, la apoC-II puede proporcionarse mediante infusión de plasma fresco congelado para resolver la quilomicronemia. El tratamiento de las mujeres con síndrome de quilomicronemia familiar constituye un reto especial durante el embarazo, ya que en éste aumenta la producción de VLDL. Puede requerirse plasmaféresis si se desarrolla pancreatitis y la quilomicronemia no responde a la dietoterapia.

Deficiencia de lipasa hepática

La HL es un miembro de la misma familia de genes que la LPL e hidroliza triglicéridos y fosfolípidos en remanentes de lipoproteínas y en HDL. La deficiencia de HL es un trastorno autosómico recesivo muy raro que se caracteriza por ascenso de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos (hiperlipidemia mixta), debida a la acumulación de remanentes de lipoproteína. La HDL-C es normal o está elevada. El diagnóstico se confirma determinando la actividad de HL en plasma después de añadir heparina. Debido al pequeño número de pacientes con deficiencia de HL, se desconoce la relación entre este defecto genético y la ASCVD, pero se recomienda el tratamiento liporreductor.

Disbetalipoproteinemia familiar (hiperlipoproteinemia tipo III)

Al igual que la deficiencia de HL, la disbetalipoproteinemia familiar (*familial dysbetalipoproteinemia*, FDBL)

(llamada también *hiperlipoproteinemia tipo III* o *enfermedad amplia familiar beta*) se caracteriza por hiperlipidemia mixta debida a la acumulación de partículas de remantentes de lipoproteínas. La ApoE se encuentra en múltiples copias en los remanentes de quilomicrón y VLDL y media su eliminación por medio de los receptores de lipoproteína de los hepatocitos (fig. 335-2). La FDBL se debe a variaciones genéticas de la apoE que interfieren en su capacidad para unirse a los receptores de lipoproteínas. El gen de *APOE* es polimórfico en su secuencia y da por resultado la expresión de tres isoformas comunes: apoE3, apoE2 y apoE4. Aunque el alelo apoE4 se vincula con niveles de LDL-C levemente más altos y un mayor riesgo de cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD), no guarda relación con FDBL. Los pacientes con apoE4 tienen una mayor frecuencia de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. La ApoE2 muestra menor afinidad por el receptor a las LDL; por tanto, los remanentes de quilomicrón y de VLDL que contienen apoE2 son retirados del plasma a una velocidad más lenta. Los individuos que son homocigotos para el alelo E2 (el genotipo E2/E2) comprenden el subgrupo más común de pacientes con disbetalipoproteinemia familiar.

Aproximadamente 1% de la población general es homocigoto para apoE2/E2 pero sólo una pequeña minoría de estos individuos desarrolla FDBL. En la mayor parte de los casos, un factor adicional identificable precipita el desarrollo de hiperlipoproteinemia. Los factores desencadenantes más comunes son una dieta rica en calorías y en grasas, diabetes mellitus, obesidad, hipotiroidismo, nefropatía, deficiencia de estrógeno, consumo de alcohol o la presencia de otra forma genética de hiperlipidemia, muy comúnmente hiperlipidemia combinada familiar (*familial combined hyperlipidemia*, FCHL) o hipercolesterolemia familiar (*familial hypercholesterolemia*, FH). Mutaciones raras en apoE producen formas dominantes de FDBL; en ese caso, la hiperlipidemia se manifiesta por completo en el estado heterocigoto.

Los pacientes con FDBL por lo general se presentan en la adultez con xantomas y cardiopatía coronaria y vasculopatía periférica prematuras. La enfermedad rara vez se manifiesta en las mujeres antes de la menopausia. Dos tipos distintivos de xantomas se observan en los pacientes con FDBL: xantomas tuberoeruptivos y palmares. Los *xantomas tuberoeruptivos* comienzan como racimos de pequeñas pápulas en codos, rodillas y nalgas y pueden crecer hasta alcanzar el tamaño de pequeñas uvas. Los *xantomas palmares* (llamados alternativamente *xantomata striata palmaris*) son pigmentaciones de color blanco amarillento que se presentan en los pliegues en las palmas. En la FDBL, los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos se elevan en un grado relativamente similar hasta que los niveles de triglicéridos llegan a alrededor de 5.6 mol/L (casi 500 mg/100 ml) y luego las cifras de triglicéridos tienden a ser mayores que las de colesterol.

El método tradicional para el diagnóstico de este trastorno es utilizar la electroforesis de lipoproteínas; en la FDBL, los remanentes de lipoproteínas se acumulan en una banda beta amplia. Los métodos preferentes para confirmar el diagnóstico de FDBL consisten en medir la VLDL-C mediante ultracentrifugación y calcular el índice de VLDL-C:triglicérido plasmático total; un índice >0.30 es compatible con el diagnóstico de FDBL. Los métodos de proteínas (identificación de fenotipo de apoE) o los basados en el DNA (identificación del genotipo de la apoE) pueden realizarse para confirmar la homocigosidad para apoE2. Sin embargo, la ausencia del genotipo apoE2/2 no descarta el diagnóstico de FDBL, ya que otras mutaciones en apoE pueden causar este trastorno.

Dado que la FDBL conlleva un mayor riesgo de ASCVD prematura, deberá tratarse de manera radical. Otros estados metabólicos que pueden agravar la hiperlipidemia (véase antes en el presente capítulo) deberán tratarse de manera activa. Es típico que los pacientes con FDBL respondan muy bien a la dieta y pueden responder espectacularmente a la reducción de peso y a las dietas bajas en colesterol y en grasas. Puede reducirse la ingesta de alcohol. En las mujeres posmenopáusicas con FDBL, la dislipidemia responde al tratamiento restitutivo de estrógeno. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, los fibratos y la niacina, en general son eficaces en el tratamiento de FDBL, y a veces se requiere farmacoterapia combinada.

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar es un trastorno autosómico dominante caracterizado por elevación en los niveles plasmáticos de LDL-C con triglicéridos normales, xantomas en los tendones y ateroesclerosis coronaria prematura. La hipercolesterolemia familiar es causada por >750 mutaciones en el gen del receptor a LDL

y es más frecuente en determinadas poblaciones, como en sudafricanos de origen holandés, libaneses cristianos y francocanadienses, debido al efecto fundador. Los niveles altos de LDL-C en la hipercolesterolemia familiar se deben al catabolismo retardado de las LDL y sus partículas precursoras en la sangre, que da por resultado mayores tasas de producción de LDL. Hay un importante efecto de dosis génica, por cuanto los individuos con dos alelos de receptor a LDL mutados (homocigotos para FH) son afectados con mucha mayor frecuencia que aquéllos con un alelo mutante (heterocigotos FH).

La hipercolesterolemia familiar homocigota ocurre en cerca de una por cada millón de personas en todo el mundo. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota pueden clasificarse en uno de dos grupos, según la magnitud de la actividad del receptor de LDL medida en sus fibroblastos cutáneos: pacientes con <2% de la actividad normal del receptor de LDL (receptor negativo) y pacientes con 2 a 25% de actividad normal del receptor de LDL (receptor defectuoso). La mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota presentan desde la infancia xantomas cutáneos en manos, muñecas, codos, rodillas, tobillos o nalgas. El arco corneal es común y algunos enfermos desarrollan xantelasmas. Los niveles totales de colesterol suelen ser >12.93 mmol/L (500 mg/100 ml) y pueden ser mayores de 25.86 mmol/L (1 000 mg/100 ml). La ateroesclerosis acelerada es una complicación devastadora de la hipercolesterolemia familiar homocigota y puede dar por resultado discapacidad y muerte en la infancia. La ateroesclerosis a menudo se desarrolla primero en el arco aórtico y puede ocasionar estenosis valvular o supravalvular aórtica y es típico que se extienda hacia los orificios coronarios. Los niños con hipercolesterolemia familiar homocigota a menudo sufren una enfermedad vascular sintomática antes de la pubertad, cuando los síntomas pueden ser atípicos y es común la muerte súbita. Los pacientes con receptor negativo no tratados y con hipercolesterolemia familiar homocigota rara vez sobreviven después del segundo decenio; los individuos con defectos en el receptor a LDL poseedores de un receptor defectuoso tienen un mejor pronóstico, pero por lo general desarrollan una vasculopatía ateroesclerótica clínicamente evidente hacia los 30 años de edad y a menudo, mucho más pronto. La enfermedad de la carótida y de la femoral se desarrolla más tarde en la vida y no suele ser de trascendencia clínica.

Se investigarán con cuidado los antecedentes familiares y se medirán los niveles de lípidos plasmáticos en los padres y en otros parientes de primer grado de pacientes con FH homocigota. El diagnóstico puede confirmarse obteniendo una biopsia cutánea y determinando la actividad del receptor de LDL en los fibroblastos de piel cultivados o mediante la cuantificación del número de receptores de LDL en las superficies de los linfocitos, utilizando una tecnología de selección celular.

El tratamiento combinado con un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y un secuestrador de ácidos biliares a veces produce reducciones modestas de los niveles plasmáticos de LDL-C en el homocigoto para FH. Los pacientes con FH homocigota invariablemente requieren tratamiento liporreductor adicional. Puesto que el hígado es, desde el punto de vista cuantitativo, el tejido más importante para la retirada de las LDL de la circulación mediante sus receptores de LDL, el trasplante hepático resulta eficaz para disminuir los niveles plasmáticos de LDL-C en este trastorno. Sin embargo, el trasplante de hígado conlleva riesgos sustanciales, entre los que se incluye la necesidad de inmunodepresión a largo plazo. El tratamiento actual indicado para la FH homocigota es la aféresis de LDL (un proceso en el que las partículas de LDL son retiradas selectivamente de la circulación), lo cual favorece la regresión de xantomas y puede ralentizar el avance de la ateroesclerosis. El inicio de la aféresis de LDL deberá postergarse hasta aproximadamente los cinco años de edad, excepto cuando haya indicios de enfermedad vascular ateroesclerótica.

La FH heterocigota es causada por la herencia de un alelo mutante de receptor a LDL y ocurre en casi una de cada 500 personas en todo el mundo, por lo que es uno de los trastornos monogénicos más comunes. Se caracteriza por elevación del LDL-C en el plasma (por lo general 5.17 a 10.34 µmol/L [200 a 400 mg/100 ml]) y niveles de triglicéridos normales. Los pacientes con FH heterocigota tienen hipercolesterolemia desde el nacimiento, aunque la enfermedad a menudo no se detecta hasta la adultez, por lo general a causa de la búsqueda de hipercolesterolemia en los estudios de detección sistemáticos, la aparición de xantomas tendinosos o el desarrollo prematuro de cardiopatía ateroesclerótica coronaria sintomática. Puesto que la enfermedad es codominante en su herencia y tiene una alta penetrancia (>90%), un progenitor y alrededor de 50% de

los hermanos del paciente por lo general tendrán hipercolesterolemia. El antecedente familiar suele ser positivo para ASCVD prematura en una rama de la familia, ante todo entre los parientes del sexo masculino. Es común el arco corneal y los xantomas tendinosos que afectan al dorso de las manos, codos, rodillas y, sobre todo, los tendones de Aquiles, se presentan en cerca de 75% de los pacientes. La edad de comienzo de la ASCVD es muy variable y depende en parte del defecto molecular en el gen receptor a LDL y otros factores de riesgo cardíaco concomitantes. Los heterocigotos para FH con LP(a) plasmática elevada al parecer tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. Los varones no tratados con FH heterocigota tienen una posibilidad de cerca de 50% de sufrir infarto miocárdico antes de los 60 años de edad. Si bien la edad a la que comienza la cardiopatía ateroesclerótica es más avanzada en las mujeres con hipercolesterolemia familiar, la cardiopatía coronaria es significativamente más frecuente en las mujeres con FH que en la población femenina general.

No se cuenta con prueba diagnóstica definitiva alguna para la FH heterocigota. Si bien los heterocigotos para FH tienden a mostrar recuentos reducidos del receptor de LDL en los fibroblastos cutáneos, hay una imbricación importante con los niveles de los fibroblastos normales. El diagnóstico clínico por lo general no es problemático, pero obliga a descartar un hipotiroidismo, un síndrome nefrótico o una hepatopatía obstructiva antes de comenzar el tratamiento.

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar deberán tratarse en forma intensiva para reducir los niveles plasmáticos de LDL-C. Es recomendable iniciar una dieta baja en colesterol y en grasas, pero los sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota inevitablemente requieren farmacoterapia liporreductora. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA son muy eficaces en la hipercolesterolemia familiar heterocigota, induciendo a la regulación con incremento del alelo del receptor normal a LDL en el hígado. Muchos pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota pueden lograr los valores deseados de LDL-C tan sólo con el tratamiento mediante el inhibidor de la reductasa de HMG-CoA, pero a menudo se requiere una farmacoterapia combinada con adición de un secuestrador de ácido biliar o ácido nicotínico. Los individuos con hipercolesterolemia heterocigota que no pueden controlarse adecuadamente con farmacoterapia combinada son aptos para la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad.

Defecto familiar de la ApoB-100

El defecto familiar de la ApoB-100 (*familial defective apoB-100*, FDB) es un trastorno heredado en forma dominante que desde el punto de vista clínico semeja a la FH heterocigota. Se presenta con una frecuencia de casi uno por 1 000 habitantes en las poblaciones occidentales. La enfermedad se caracteriza por elevación de los niveles plasmáticos de LDL-C con triglicéridos normales, xantomas tendinosos y mayor frecuencia de ASCVD prematura. El defecto familiar de la apoB-100 es causado por mutaciones en el dominio de la apoB-100 que se une al receptor de LDL. Casi todos los pacientes con FDB tienen sustituida una arginina con glutamina en la posición 3 500 en la apoB-100, aunque se ha comunicado que otras mutaciones más raras también producen esta enfermedad. A causa de la mutación en apoB-100, las LDL que se unen a su receptor con menos afinidad son retiradas de la circulación con menos rapidez. Los pacientes con FDB no pueden distinguirse clínicamente de los que tienen una hipercolesterolemia familiar heterocigota, si bien aquéllos con FDB por lo general tienen niveles plasmáticos de LDL-C más bajos que los heterocigotos para FH. La mutación del gen de apoB-100 puede detectarse directamente, pero en la actualidad el diagnóstico genético no es recomendable, ya que el tratamiento recomendado para la FDB y la FH heterocigota es idéntico.

Hipercolesterolemia autosómica recesiva

La hipercolesterolemia autosómica recesiva (*autosomal recessive hypercholesterolemia*, ARH) es un trastorno raro (excepto en Cerdeña) debido a mutaciones en una proteína (ARH) que interviene en la endocitosis hepática mediada por el receptor a LDL. La hipercolesterolemia autosómica recesiva semeja desde el punto de vista clínico a la hipercolesterolemia homocigota y se caracteriza por hipercolesterolemia, xantomas tendinosos y cardiopatía coronaria prematura. La hipercolesterolemia tiende a ser intermedia entre los niveles observados en homocigotos para FH y los de los heterocigotos para FH. La función del receptor de LDL en fibroblastos cultivados es normal y sólo está modestamente reducida, en tanto que la función del receptor de LDL en lipocitos

y hepatocitos es insignificante. A diferencia de los homocigotos para FH, la hiperlipidemia responde parcialmente al tratamiento con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, pero estos pacientes por lo general requieren aféresis de LDL para reducir los niveles plasmáticos de LDL-C hasta las cifras aconsejadas.

Enfermedad de Wolman y enfermedad por almacenamiento de éster de colesterilo

La enfermedad de Wolman es un trastorno autosómico recesivo causado por una deficiencia completa de la lipasa ácida lisosómica. Después que las lipoproteínas de baja densidad son captadas por la superficie celular mediante endocitosis mediada por el receptor de LDL, son descargadas desde los endosomas hacia los lisosomas. En el medio ácido del endosoma, la partícula se disocia del receptor, el cual se recicla hacia la superficie celular. En el lisosoma, la apoB-100 es degradada y los ésteres colesterilo y los triglicéridos de LDL son hidrolizados por lipasa ácida lisosómica. Los pacientes con enfermedad de Wolman no logran hidrolizar los lípidos neutros, lo cual da por resultado su acumulación en el interior de las células. La enfermedad se presenta dentro de las primeras semanas de vida con hepatosplenomegalia, esteatorrea, calcificación suprarrenal e incapacidad para medrar. La enfermedad suele ser fatal en el primer año de vida y puede diagnosticarse mediante la identificación de la actividad de la lipasa ácida en fibroblastos o en muestras de biopsia de tejido hepático. La enfermedad por almacenamiento de ésteres colesterilo es una variante menos grave de la misma anomalía genética, en la cual la actividad de la lipasa ácida es detectable pero baja. Los pacientes con este trastorno a veces se presentan durante la infancia con hepatomegalia e hiperlipidemia mixta, como consecuencia del ascenso de niveles de LDL y VLDL plasmáticos. Otros presentan el problema en una etapa más tardía de la vida con fibrosis hepática, hipertensión portal o ateroesclerosis prematura.

Citoesterolemia (sitoesterolemia, fitoesterolemia)

La citoesterolemia es una enfermedad autosómica recesiva rara causada por mutaciones en uno de dos miembros de la familia del transportador de cartucho que se une al trifosfato de adenosina (ATP), ABCG5 y ABCG8. Estos genes son expresados en el intestino y en el hígado, donde forman un complejo funcional para limitar la absorción intestinal y favorecer la excreción biliar de esteroides neutros derivados de plantas y animales. En los individuos normales, <5% de los esteroles vegetales alimentarios, de los cuales el citoesterol es el más abundante, se absorben en la parte proximal del intestino delgado y se descargan hacia el hígado. Los esteroles de origen vegetal son secretados por el hígado de manera preferente hacia la bilis y los niveles de esterol vegetal en plasma normalmente son muy bajos. En la citoesterolemia, la absorción intestinal de esteroles vegetales está aumentada y su excreción biliar está reducida, lo cual ocasiona un aumento de los valores plasmáticos de citoesterol y otros esteroles vegetales. El tránsito de colesterol también se ve alterado. Los pacientes con citoesterolemia pueden tener cifras plasmáticas normales o altas de colesterol. Sea cual sea su nivel de colesterol, estos pacientes desarrollan xantomas cutáneos y tendinosos, así como ateroesclerosis prematura. Los episodios de hemólisis, posiblemente consecutivos a la incorporación de esteroles vegetales a la membrana eritrocítica, son una manifestación clínica distintiva de esta enfermedad. La hipercolesterolemia de los pacientes con citoesterolemia rara vez responde a reducciones en el contenido de colesterol de los alimentos. Se sospechará citoesterolemia cuando el nivel de colesterol en plasma descienda >40% con una dieta baja en colesterol (sin pérdida de peso concomitante).

La citoesterolemia se confirma demostrando un nivel alto de citoesterol en plasma. La hipercolesterolemia no responde a inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, pero los secuestradores de ácido biliares y los inhibidores de la absorción de colesterol, como el ezetimibe, son eficaces para reducir los niveles plasmáticos de esterol en estos pacientes.

Trastornos primarios del metabolismo de las lipoproteínas que contienen ApoB (causa desconocida)

Una gran proporción de pacientes con niveles altos de lipoproteínas que contienen apoB presentan trastornos en los que no se ha definido aún el defecto molecular, lo cual en gran parte se debe a otros múltiples factores genéticos y no genéticos que contribuyen a la hiperlipidemia.

Hipertrigliceridemia familiar

La hipertrigliceridemia familiar (*familial hypertriglyceridemia*, FHTG) es un trastorno autosómico dominante relativamente común (uno en 500) de causa desconocida que se caracteriza por elevación moderada de triglicéridos plasmáticos acompañada de elevaciones más modestas del colesterol. Las VLDL constituyen la principal clase de lipoproteínas con niveles altos en este trastorno, que suele denominarse hiperlipoproteinemia tipo IV (clasificación de Frederickson, cuadro 335-4). Los altos valores plasmáticos de VLDL se deben al aumento de la producción de VLDL, a alteraciones de su catabolismo o a una combinación de ambos. Algunos pacientes con hipertrigliceridemia familiar tienen una variante de hiperlipidemia más grave, en la cual ascienden tanto las VLDL como los quilomicrones (hiperlipidemia tipo V), ya que estas dos clases de lipoproteínas compiten por la misma vía lipolítica. El aumento de la ingesta de carbohidratos simples, la obesidad, la resistencia a la insulina, el consumo de bebidas alcohólicas o el tratamiento con estrógeno, todos los cuales favorecen la síntesis de VLDL, pueden precipitar el desarrollo de quilomicronemia. La hipertrigliceridemia familiar no parece acompañarse de un mayor riesgo de ASCVD en muchas familias.

Cuadro 335-4. Clasificación de Frederickson de las hiperlipoproteinemias

Fenotipo	I	IIa	IIb	III	IV	V
Lipoproteína alta	Quilomicrones	LDL	LDL y VLDL	Remanentes de quilomicrón y VLDL	Remanentes de quilomicrón y VLDL	Quilomicrones y VLDL
Triglicéridos	++++	−−	++	++ a +++	++ a +++	++++
Colesterol	+ a ++	+++	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++ a +++
LDL-colesterol	↓	↑	↑	↓	↓	↓↓
HDL-colesterol	↓↓↓	↓	↓	−−	−−	↓↓↓
Aspecto del plasma	Lechoso	Claro	Claro	Turbio	Turbio	Lechoso
Xantomas	Eruptivos	Tendinosos, tuberosos	Ninguno	Palmares, tuberoeruptivos	Palmares, tuberoeruptivos	Eruptivos
Pancreatitis	+++	0	0	0	0	+++
Ateroesclerosis coronaria	0	+++	+++	+++	+++	+/−
Ateroesclerosis periférica	0	+	+	++	++	+/−
Defectos moleculares	LPL y apoC-II	Receptor de LDL y apoB-100	Desconocido	ApoE	ApoE	Desconocidos
Nomenclatura genética	FCS	FH, FDB	FCHL	FDBL	FDBL	FHTG

Nota: LPL, lipasa de lipoproteína; apo, apolipoproteína; FCS, síndrome de quilomicronemia (*familial chylomicronemia syndrome*); FH, hipercolesterolemia familiar; FDB, defecto familiar en apoB (*familiar defective apoB*); FCHL, hiperlipidemia familiar combinada; FDBL, disbetalipoproteinemia familiar; FHTG, hipertrigliceridemia familiar.

El diagnóstico de FHTG es sugerido por la tríada de elevación de los triglicéridos plasmáticos (2.8 a 11.3 mmol/L [250 a 1 000 mg/100 ml]), niveles de colesterol normales o levemente aumentados (<6.5 mmol/L [<250 mg/100 ml]) y reducción de las cifras plasmáticas de HDL-C. Las LDL-C por lo general no están elevadas y a menudo se encuentran reducidas, como consecuencia del metabolismo defectuoso de las partículas ricas en triglicéridos. La identificación de otros parientes de primer grado con hipertrigliceridemia es de utilidad para establecer el diagnóstico. Asimismo, se descartarán FDBL y FCHL, ya que estos dos trastornos conllevan un riesgo bastante mayor de ASCVD. Los niveles de apoB en el plasma y la razón de colesterol a triglicéridos en plasma tienden a ser menores en la hipertrigliceridemia familiar que en la FDBL o en la hiperlipidemia combinada familiar.

Es importante descartar las causas secundarias de la hipertrigliceridemia antes de establecer el diagnóstico de FHTG. La farmacoterapia liporreductora a menudo puede evitarse con los cambios alimentarios y en el modo de

vida apropiados. Los pacientes con niveles plasmáticos de triglicéridos >4.5 a 6.8 mmol/L (>400 a 600 mg/100 ml), después de una prueba de dieta y ejercicio, se considerarán candidatos para recibir farmacoterapia con miras a evitar el desarrollo de quilomicronemia y pancreatitis. Los fibratos son fármacos de primera línea razonables en la FHTG y también se considerará la niacina en este trastorno.

Hiperlipidemia familiar combinada

Se desconoce el origen molecular de la FCHL, pero posiblemente entrañe defectos en varios genes diferentes. La FCHL es el más común de los trastornos primarios de los lípidos y se presenta en casi una de cada 200 personas. Alrededor de 20% de los pacientes que desarrollan cardiopatía coronaria antes de los 60 años de edad tienen hiperlipidemia combinada familiar.

La hiperlipidemia familiar combinada se caracteriza por una elevación moderada de los triglicéridos plasmáticos y del colesterol, así como por reducción de los niveles plasmáticos de HDL-C. La enfermedad es autosómica dominante y los familiares afectados típicamente tienen uno de tres posibles fenotipos: 1) elevación de los niveles plasmáticos de LDL-C, 2) elevación de los triglicéridos plasmáticos y de las VLDL-C o 3) elevación de los niveles plasmáticos de LDL-C y VLDL-C. Una manifestación típica de la hiperlipidemia combinada familiar es que el fenotipo de la lipoproteína puede cambiar entre estas variantes. La FCHL se manifiesta en la infancia pero a veces no se expresa por completo hasta la adultez. A menudo se vincula con obesidad visceral, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión e hiperuricemia. Estos pacientes no desarrollan xantomas.

Los pacientes con FCHL casi siempre tienen elevación importante de los niveles plasmáticos de apoB. Estos niveles de apoB están desproporcionadamente altos en relación con los niveles de LDL-C, debido a la presencia de partículas de LDL densas pequeñas, las cuales son características de este síndrome y son muy aterógenas. Se ha utilizado el término *hiperapobetalipoproteinemia* para describir el acoplamiento de elevación en la apoB plasmática y colesterol plasmático normal y probablemente sea una forma de hiperlipidemia combinada familiar.

Una dislipidemia mixta (niveles de triglicérido en plasma entre 2.3 y 9.0 mmol/L [200 y 800 mg/100 ml]), niveles de colesterol de entre 5.2 y 10.3 mmol/L (200 y 400 mg/100 ml) y niveles de HDL-C <10.3 mmol/L (<40 mg/100 ml), así como un antecedente familiar de hiperlipidemia o de cardiopatía coronaria prematura, o de ambas a la vez, sugiere el diagnóstico de FCHL. Un nivel plasmático alto de apoB o un mayor número de partículas densas pequeñas de LDL en el plasma apoyan este diagnóstico. Se considerará la FDBL y se descartará mediante cuantificación beta en pacientes con sospecha de hiperlipidemia mixta.

Se tratará en forma radical a los individuos con FCHL en virtud de que corren un riesgo considerablemente aumentado de cardiopatía coronaria prematura. La menor ingesta alimentaria de grasas saturadas y de carbohidratos simples, el ejercicio aeróbico y la pérdida de peso tienen efectos favorables sobre el perfil de los lípidos. Los diabéticos se tratarán de manera intensiva para mantener un control satisfactorio de la glucemia. La mayoría de los pacientes con FCHL requieren farmacoterapia liporreductora para reducir los niveles de lipoproteína al intervalo recomendado. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA son muy eficaces para disminuir los niveles plasmáticos de LDL-C y también pueden provocar una caída importante de las VLDL-C. El ácido nicotínico disminuye tanto las LDL-C como las VLDL-C, eleva a la vez los niveles plasmáticos de HDL-C y a menudo resulta eficaz en este trastorno, cuando se utiliza combinado con inhibidores de la reductasa de HMG-coenzima A.

Hipercolesterolemia poligénica

La hipercolesterolemia poligénica se caracteriza por hipercolesterolemia con triglicéridos plasmáticos normales en ausencia de causas secundarias de hipercolesterolemia. Los niveles plasmáticos de LDL-C no están tan altos como en la FH o en la FDB. Los estudios familiares resultan útiles para diferenciar la hipercolesterolemia poligénica de los trastornos monogénicos antes descritos: 50% de los familiares de primer grado de pacientes con FH y FDB tienen hipercolesterolemia, en tanto que <10% de los parientes de primer grado de los pacientes con hipercolesterolemia poligénica presentan hipercolesterolemia. El tratamiento de la hipercolesterolemia poligénica es idéntico al de otras formas de hipercolesterolemia.

Trastornos genéticos del metabolismo de las HDL (etiología conocida)

Las mutaciones en determinados genes que codifican proteínas decisivas en la síntesis y el catabolismo de las HDL producen variaciones notables en los niveles plasmáticos de HDL-C. A diferencia de las formas genéticas de hipercolesterolemia, que siempre conllevan ateroesclerosis coronaria prematura, las formas genéticas de la hipoalfalipoproteinemia (HDL-C baja) no siempre se relacionan con una ateroesclerosis acelerada. Si bien las LDL-C plasmáticas altas siempre conllevan una mayor frecuencia de ateroesclerosis, el riesgo relacionado con los niveles plasmáticos bajos de HDL-C depende del mecanismo subyacente. El análisis de los trastornos genéticos del metabolismo de las HDL ha permitido esclarecer algunos aspectos de la relación etiológica, menos bien comprendida, entre los niveles plasmáticos de HDL-C y la ateroesclerosis.

Deficiencia de ApoA-I y mutaciones de ApoA-I

La deficiencia genética completa de apoA-I debida a mutaciones en el gen de la apoA-I produce una ausencia virtual de HDL del plasma. Los genes que codifican apoA-I, apoC-III, apoA-IV y apoA-V se agrupan en el cromosoma 11 y algunos pacientes con ausencia completa de apoA-I tienen deleciones que incluyen más de uno de estos genes. En virtud de que se requiere apoA-I para el funcionamiento de los LCAT, aumentan los niveles plasmáticos e hísticos de colesterol libre, lo que da por resultado el desarrollo de opacidades corneales y xantomas planos. La ateroesclerosis coronaria clínicamente evidente aparece de manera típica entre el cuarto y el séptimo decenios de la vida del paciente con deficiencia de apolipoproteína A-I.

Aunque se han identificado mutaciones sin sentido del gen de la apoA-I en algunos individuos con valores plasmáticos bajos de HDL (por lo general, 0.39 a 0.78 mmol/L [15 a 30 mg/100 ml]), son causas muy raras de niveles bajos de HDL-C en la población general. Los pacientes con apoA-I_{Milano} tienen cifras plasmáticas muy bajas de HDL, debido al catabolismo rápido de la apolipoproteína, pero estos enfermos no corren un mayor riesgo de cardiopatía coronaria prematura. Además de las opacidades corneales, la mayoría de los individuos con niveles plasmáticos bajos de HDL-C originados por mutaciones sin sentido en apoA-I no tienen secuelas clínicas. Algunas mutaciones específicas en la apoA-I producen amiloidosis generalizada y se ha constatado que la apoA-I mutante es un componente de la placa de amiloide.

Enfermedad de Tangier

La enfermedad de Tangier es una forma codominante autosómica rara de HDL-C plasmática baja ocasionada por mutaciones en el gen que codifica la síntesis de ABCA1, un transportador celular que facilita el flujo de colesterol no esterificado y fosfolípidos de las células a apoA-I (fig. 335-3). ABCA1 desempeña un papel decisivo en la generación y estabilización de la partícula de HDL madura. En su ausencia, HDL rápidamente es depurada de la circulación. Los pacientes que padecen enfermedad de Tangier tienen niveles plasmáticos de HDL-C <0.13 mmol/L (<5 mg/100 ml) y cifras extremadamente bajas de apoA-I en la circulación. La enfermedad guarda relación con la acumulación de colesterol en el sistema reticuloendotelial, lo que da por resultado hepatosplenomegalia y amígdalas hipertróficas de color amarillo o naranja grisáceo patognomónicas. También se ven en este trastorno una neuropatía periférica intermitente (mononeuritis múltiple) o un trastorno neurológico semejante a la esfingomielia. La enfermedad de Tangier guarda relación con enfermedad ateroesclerótica prematura, pero el riesgo no es tan alto como podría deducirse de la notable reducción de los niveles plasmáticos de HDL-C y apoA-I. Los valores plasmáticos de LDL-C también se encuentran bajos y las mutaciones de ABCA1 se vinculan con cifras plasmáticas de HDL-C moderadamente reducidas y también conllevan un mayor riesgo de cardiopatía coronaria prematura.

DEFICIENCIA DE LCAT

La deficiencia de LCAT es un trastorno raro causado por mutaciones en la aciltransferasa de lecitina:colesterol (fig. 335-3). La LCAT es sintetizada en el hígado y secretada hacia el plasma, donde circula unida a lipoproteínas. Dado que la enzima sirve de mediadora de la esterificación del colesterol, aumenta considerablemente la proporción de colesterol libre en las lipoproteínas de la circulación (desde alrededor de 25% hasta >70% del colesterol plasmático total). La falta de esterificación normal del colesterol altera la

formación de partículas de HDL maduras y lleva al catabolismo rápido de la apoA-I en la circulación. Se han descrito dos formas genéticas de deficiencia de LCAT en seres humanos: deficiencia completa (también denominada *deficiencia clásica de LCAT*) y deficiencia parcial (llamada también *enfermedad de ojo de pescado*). La opacificación corneal progresiva a consecuencia del depósito de colesterol libre en el cristalino, las concentraciones plasmáticas muy bajas de HDL-C (por lo general <0.26 mmol/L [<10 mg/100 ml]) y la hipertrigliceridemia variable son características de ambos tipos. En la deficiencia parcial de LCAT no hay otras secuelas clínicas conocidas. En cambio, la deficiencia completa de LCAT se caracteriza por anemia hemolítica e insuficiencia renal progresiva que acaba por producir nefropatía terminal (*end-stage renal disease*, ESRD). Pese a los niveles plasmáticos extremadamente bajos de HDL-C y apoA-I, la ASCVD prematura no es una característica de la deficiencia completa o parcial de LCAT, lo que de nuevo ejemplifica la compleja relación entre los niveles plasmáticos bajos de HDL-C y el desarrollo de ASCVD. El diagnóstico puede confirmarse mediante análisis de la actividad de LCAT en el plasma.

Deficiencia de CETP

Las mutaciones en el gen que codifica la síntesis de proteína transportadora de ésteres colesterilo (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP) producen un trastorno caracterizado por el ascenso de HDL-C, denominado *deficiencia de CETP*. La CETP facilita la transferencia de ésteres colesterilo entre las lipoproteínas, ante todo desde las HDL a las lipoproteínas que contienen apoB en intercambio por triglicéridos (fig. 335-3). La deficiencia homocigota de CETP, que ocurre predominantemente en Japón, produce niveles plasmáticos muy altos de HDL-C (>3.88 mmol/L [>150 mg/100 ml]) originados por la acumulación de grandes partículas de HDL ricas en colesterol. Los heterocigotos para la deficiencia de CETP tienen únicamente modestos ascensos de HDL-C. La relación de la deficiencia de CETP con el riesgo de ASCVD sigue siendo cuestión de debate.

Trastornos primarios del metabolismo de las HDL (causa desconocida)

Se desconoce cuál es el defecto génico en otros individuos con niveles plasmáticos muy altos o muy bajos de lipoproteínas de alta densidad-C.

Hipoalfalipoproteinemia primaria

La causa hereditaria más común de HDL-C plasmática baja se denomina *hipoalfalipoproteinemia primaria o familiar.* La hipoalfalipoproteinemia se define como un nivel plasmático de HDL-C por debajo del décimo centil en pacientes con cifras de colesterol y triglicéridos relativamente normales, sin causas secundarias evidentes de descenso de HDL-C y sin signos clínicos de deficiencia de LCAT o de enfermedad de Tangier. A este síndrome se le conoce a menudo como "HDL baja aislada". Un antecedente familiar de HDL-C baja facilita el diagnóstico del trastorno hereditario, que por lo general sigue un modelo autosómico dominante. La etiología metabólica de esta enfermedad al parecer es el catabolismo acelerado de las HDL y sus apolipoproteínas, principalmente. Se han descrito varias familias con hipoalfalipoproteinemia primaria vinculada a una mayor frecuencia de ASCVD prematura.

Hiperalfalipoproteinemia familiar

La hiperalfalipoproteinemia familiar tiene un modelo de herencia dominante. Las HDL-C plasmáticas por lo general alcanzan valores >2.07 mmol/L (80 mg/100 ml) en las mujeres afectadas y >1.81 mmol/L (70 mg/100 ml) en los varones afectados. Se desconoce la base genética de la hiperalfalipoproteinemia primaria y el trastorno guarda relación con un menor riesgo de cardiopatía coronaria y mayor longevidad en algunos casos.

Trastornos secundarios del metabolismo de las lipoproteínas

En diversas enfermedades se observan cambios importantes en los niveles plasmáticos de las lipoproteínas. Es obligado considerar las causas secundarias de hiperlipidemia (cuadro 335-5) antes de comenzar el tratamiento liporreductor.

Cuadro 335-5. Formas secundarias de hiperlipidemia

LDL		HDL					
Altas	**Reducidas**	**Altas**	**Reducidas**	**VLDL altas**	**IDL altas**	**Quilomicrones altos**	**Lp(a) alta**
Hipotiroidismo	Hepatopatía grave	Alcohol	Tabaquismo	Obesidad	Mieloma múltiple	Enfermedad autoinmunitaria	Insuficiencia renal
Síndrome nefrótico	Absorción deficiente	Ejercicio	Diabetes mellitus tipo 2	Diabetes mellitus tipo 2	Gammapatía monoclonal	Fármacos: isotretinoína	Inflamación
Colestasis	Desnutrición	Exposición a hidrocarburos clorados	Obesidad	Enfermedad por almacenamiento de glucógeno	Enfermedad autoinmunitaria		Menopausia
Porfiria intermitente aguda	Enfermedad de Gaucher	Fármacos: estrógenos	Desnutrición	Hepatitis	Hipotiroidismo		Orquiectomía
Anorexia nerviosa	Enfermedades infecciosas crónicas		Enfermedad de Gaucher	Alcohol			Hipotiroidismo
Hepatoma	Hipertiroidismo		Fármacos: esteroides anabólicos, betabloqueadores	Insuficiencia renal			Acromegalia
Fármacos: tiazidas, ciclosporinas, tegretol	Fármacos: toxicidad de niacina			Sepsis			Nefrosis
				Estrés			Fármacos: hormona de crecimiento
				Síndrome de Cushing			
				Embarazo			
				Acromegalia			
				Lipodistrofia			
				Fármacos: estrógenos, betabloqueadores, furosemida, glucocorticoides, resinas fijadoras de ácidos biliares, ácido retinoico, inhibidores de la proteasa del VIH			

Nota: LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; Lp(a), lipoproteína A.

Obesidad

La obesidad a menudo, aunque no siempre, se vincula con hiperlipidemia. El incremento de la masa de adipocitos y la disminución concomitante de la sensibilidad a la insulina que acompaña a la obesidad tienen múltiples efectos en el metabolismo de los lípidos. Mayores cantidades de ácidos grasos libres se descargan desde el tejido adiposo expandido hasta el hígado, donde son reesterificadas en los hepatocitos para formar triglicéridos, los cuales son empaquetados en VLDL para su secreción hacia la circulación. La ingesta alta de carbohidratos simples con los alimentos también estimula la producción hepática de VLDL, con el ascenso consiguiente de los niveles

de VLDL, de LDL o de ambas, en algunos individuos obesos. La HDL-C plasmática tiende a ser baja en la obesidad. La pérdida de peso a menudo conlleva una reducción de lipoproteínas plasmáticas que contienen apoB y una mayor HDL-C en el plasma.

Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en general no serán hiperlipidémicos si tienen un control satisfactorio de la glucemia. La cetoacidosis diabética a menudo conlleva hipertrigliceridemia, debida a un aumento de la afluencia hepática de ácidos grasos libres procedentes del tejido adiposo. La hipertrigliceridemia responde espectacularmente a la administración de insulina en el diabético insulinopénico.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 suelen ser dislipidémicos, aun cuando tengan un control relativamente satisfactorio de la glucemia. Los altos niveles de insulina y la resistencia a la insulina que acompañan a la diabetes tipo 2 ejercen múltiples efectos en el metabolismo de las grasas: 1) disminución en la actividad de LPL, con menor catabolismo de quilomicrones y de VLDL, 2) aumento de la liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo, 3) incremento de la síntesis de ácidos grasos en el hígado y 4) mayor producción hepática de VLDL. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen varias anormalidades en los lípidos, entre las que se incluyen elevación de los triglicéridos plasmáticos (debida al aumento de los remanentes de VLDL y de lipoproteínas), ascenso de las LDL densas y disminución de las HDL-C. En algunos diabéticos, ante todo en aquéllos con un defecto genético en el metabolismo de los lípidos, los triglicéridos pueden estar en extremo altos. La elevación de los niveles plasmáticos de LDL-C por lo general no es una característica de la diabetes mellitus y sugiere la presencia de una anormalidad en las lipoproteínas subyacente o puede indicar el desarrollo de nefropatía diabética. Los pacientes con lipodistrofia, que tienen una profunda resistencia a la insulina, manifiestan una elevación notable de las VLDL y de los quilomicrones.

Enfermedades del tiroides

El hipotiroidismo conlleva elevación en los niveles plasmáticos de LDL-C, debido principalmente a un menor funcionamiento del receptor de LDL hepático y una depuración tardía de las LDL. A la inversa, a menudo se encuentran reducidos los niveles de LDL-C plasmáticos en los pacientes con hipertiroidismo. Los pacientes hipotiroideos tienen niveles más altos de IDL en la circulación y algunos presentan una hipertrigliceridemia leve (<3.34 µmol/L [<300 mg/100 ml]). Dado que fácilmente se pasa por alto el hipotiroidismo, todos los pacientes que muestren elevación en las LDL-C o en las IDL plasmáticas deberán someterse a estudios de detección del hipotiroidismo. El tratamiento restitutivo de hormona tiroidea por lo general mitiga la hipercolesterolemia.

Trastornos renales

El síndrome nefrótico se vincula con hiperlipoproteinemia, la cual suele ser mixta pero puede manifestarse como hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia sola. La hiperlipidemia del síndrome nefrótico parece deberse a una combinación de mayor producción hepática y menor depuración de VLDL, con aumento en la producción de LDL. El tratamiento eficaz de la nefropatía subyacente normaliza el perfil de los lípidos, pero la mayoría de los enfermos con síndrome nefrótico crónico requieren farmacoterapia liporreductora.

La ESRD a menudo se vincula con hipertrigliceridemia leve (<3.34 µmol/L [<300 mg/100 ml]), debida a la acumulación de VLDL y remanentes de lipoproteínas en la circulación. La lipólisis de los triglicéridos y la depuración de los remanentes se encuentran reducidas en los pacientes con insuficiencia renal. En virtud de que es mayor el riesgo de ASCVD en enfermos hiperlipidémicos con ESRD, estos pacientes se tratarán intensivamente con agentes liporreductores.

Los pacientes con trasplantes renales suelen ser hiperlipidémicos a causa de los agentes inmunosupresores (ciclosporina y glucocorticoides); plantean un problema de tratamiento difícil, ya que en estos casos se deben utilizar con precaución los inhibidores de la reductasa de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A.

Trastornos del hígado

Dado que el hígado es el principal sitio de formación y depuración de lipoproteínas, no es de sorprender que las enfermedades hepáticas pueden influir profundamente en los niveles plasmáticos de lípidos de diversas maneras. La hepatitis debida a infección, fármacos o alcohol a menudo se vincula con un aumento de la síntesis de VLDL e hipertrigliceridemia leve a moderada. La hepatitis grave y la insuficiencia hepática conllevan reducciones importantes en el colesterol y los triglicéridos plasmáticos, originadas por una menor capacidad de biosíntesis de lipoproteínas. La colestasis conlleva hipercolesterolemia, la cual a veces es muy grave. La principal vía por la cual el colesterol es excretado es la secreción hacia la bilis, sea directamente o tras su conversión en ácidos biliares. La colestasis bloquea esta vía excretoria decisiva. En la colestasis, el colesterol libre y los fosfolípidos son secretados hacia el plasma como componentes de una partícula laminar denominada *Lp (X)*. Estas partículas pueden depositarse en los pliegues cutáneos, produciendo lesiones que semejan a las observadas en pacientes con FDBL (*xanthomata strata palmaris*). También se observan xantomas planos y eruptivos en las personas con colestasis.

Alcohol

El consumo regular de alcohol tiene un efecto variable sobre los niveles plasmáticos de los lípidos. El efecto más común del consumo de alcohol es el aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. El consumo de alcohol estimula la secreción hepática de VLDL, posiblemente inhibiendo la oxidación hepática de ácidos grasos libres, los cuales luego favorecen la secreción de VLDL y la síntesis hepática de triglicéridos. La lipoproteína que suele observarse en los individuos que consumen bebidas alcohólicas es tipo IV (VLDL aumentadas), pero las personas con un trastorno primario subyacente de los lípidos pueden desarrollar hipertrigliceridemias graves (tipo V) cuando ingieren bebidas alcohólicas. El uso regular de bebidas alcohólicas también se vincula con un aumento leve a moderado de los niveles plasmáticos de lipoproteínas de alta densidad-C.

Estrógenos

La administración de estrógenos conlleva una mayor síntesis de VLDL y HDL que da por resultado una elevación en los triglicéridos plasmáticos y en las HDL-C. Este modelo de lipoproteína es distintivo, ya que los niveles de triglicéridos y HDL-C en el plasma típicamente guardan una relación inversa. El tratamiento con estrógenos puede convertir a una persona con hiperlipidemia tipo IV en tipo V. Se vigilarán los niveles plasmáticos de triglicéridos cuando se inicie el tratamiento con anticonceptivos orales o con estrógenos restitutivos. El uso de preparados de estrógeno en dosis baja o de parches de estrógeno puede reducir el efecto del estrógeno exógeno sobre los lípidos.

Enfermedades por almacenamiento de glucógeno

Otras causas más raras de hiperlipidemias secundarias incluyen enfermedades por almacenamiento de glucógeno como la *enfermedad de von Gierke*, la cual es causada por mutaciones en la glucosa-6-fosfatasa. La incapacidad para movilizar la glucosa hepática durante el ayuno da por resultado hipoinsulinemia y un aumento de la liberación de ácidos grasos libres en el tejido adiposo. También es mayor la síntesis hepática de ácidos grasos, lo que ocasiona acumulación de grasas en el hígado y una mayor secreción de VLDL. La hiperlipidemia que conlleva esta enfermedad puede ser muy grave, pero responde bien al tratamiento del trastorno subyacente.

Síndrome de Cushing

El exceso de glucocorticoides guarda relación con un aumento de la síntesis de VLDL e hipertrigliceridemia. Los pacientes con síndrome de Cushing también tienen elevaciones leves de la LDL-C plasmática.

Fármacos

Muchos fármacos tienen un impacto importante sobre el metabolismo de los lípidos y pueden ocasionar alteraciones notables en el perfil de las lipoproteínas (cuadro 335-5).

Estudios de detección

Las pautas para los estudios de detección y el tratamiento de los trastornos de los lípidos fueron proporcionadas

por un grupo de expertos del Adult Treatment Panel (ATP) convocado por el National Cholesterol Education Program (NCEP) del National Heart Lung and Blood Institute, de Estados Unidos. Los lineamientos del ATP III del NCEP publicados en 2001 recomiendan que a todos los adultos de más de 20 años de edad se les determinen los niveles de colesterol, triglicéridos, LDL-C y HDL-C después de un ayuno nocturno de 12 h. Casi en todos los laboratorios clínicos, el colesterol total y los triglicéridos en el plasma se determinan enzimáticamente y luego se cuantifica el colesterol del sobrenadante tras la precipitación de las lipoproteínas que contienen apoB para medir las HDL-C. Las LDL-C se calculan utilizando la siguiente ecuación:

LDL-C = colesterol total − (triglicéridos/5) − HDL-C

Las VLDL-C se estiman dividiendo los triglicéridos plasmáticos entre cinco, lo que refleja el índice de colesterol a triglicérido en las partículas de VLDL. Esta fórmula será razonablemente exacta si los resultados de la prueba se obtienen en plasma en ayuno y si el nivel de triglicéridos es alrededor de <4.0 µmol/L (350 mg/100 ml). La identificación exacta de los niveles de LDL-C en pacientes con niveles de triglicérido mayores requieren la aplicación de técnicas de ultracentrifugación (cuantificación beta), aunque en algunos laboratorios se cuenta con análisis directo para LDL-C. → ***En el capítulo 225 se describen en mayor detalle los estudios de detección.***

Tratamiento

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado una importante relación entre el colesterol del suero y la cardiopatía coronaria. Los estudios clínicos aleatorios y controlados inequívocamente han documentado que la reducción del colesterol plasmático disminuye el riesgo de complicaciones clínicas consecutivas a ateroesclerosis (caps. 224 y 225). Si bien el beneficio proporcional que se logra con la reducción de la LDL-C plasmática es similar con respecto a todo el abanico de valores de LDL-C, la reducción absoluta del riesgo depende de la LDL-C basal, la presencia de cardiopatía coronaria establecida y otros factores de riesgo cardiovasculares.

Los niveles altos de triglicéridos plasmáticos también conllevan mayor riesgo de cardiopatía coronaria, pero esta relación se debilita considerablemente cuando se hacen correcciones estadísticas para los niveles plasmáticos de LDL-C y HDL-C. Los niveles plasmáticos de HDL-C sólida e invariablemente guardan una relación inversa con la prevalencia y frecuencia de la cardiopatía coronaria y, sin embargo, no se cuenta con resultados de estudios clínicos que demuestren que el ascenso de los niveles plasmáticos de HDL-C reduzca la frecuencia de eventos cardiovasculares. No se cuenta con agentes farmacológicos que reduzcan exclusivamente los niveles plasmáticos de triglicéridos o aumenten los niveles de HDL-C, lo que explica la gran cantidad de estudios clínicos que abordan la contribución del tratamiento de estas anormalidades de los lípidos en la prevención de la cardiopatía coronaria. Puesto que tanto la hipertrigliceridemia como los niveles plasmáticos bajos de HDL-C confieren mayor riesgo para ASCVD, el NCEP ATPIII recomienda un tratamiento más intensivo para disminuir los niveles plasmáticos de LDL-C en los pacientes con estas dislipidemias.

Tratamiento no farmacológico

Dieta

La modificación de la dieta es un componente importante del tratamiento de la hiperlipidemia. En el paciente hipercolesterolémico, se restringirán la grasa saturada y el colesterol de los alimentos. En los pacientes con hipertrigliceridemia, también deberá recortarse la ingesta de azúcares simples. Para la hipertrigliceridemia grave (>11.3 mmol/L [>1 000 mg/100 ml]), es decisiva la restricción de la ingesta total de grasas. La dieta que más ampliamente se utiliza para disminuir el nivel de LDL-C es la "dieta del paso 1" ideada por la American Heart Association. La mayoría de los pacientes obtienen una disminución relativamente modesta (<10%) en los niveles plasmáticos de LDL-C bajo una dieta de paso I en ausencia de pérdida de peso concomitante. Casi todas las personas experimentan una disminución en los niveles plasmáticos de HDL con una reducción en la cantidad de grasas totales y saturadas en su dieta.

Alimentos y aditivos

Determinados alimentos y aditivos alimentarios conllevan reducciones modestas de los niveles plasmáticos

de colesterol. El estanol vegetal y los ésteres de esteroles se hallan presentes en diversos alimentos como pastas para untar, aderezos de ensalada y tentempiés. Interfieren la absorción de colesterol y reducen los niveles plasmáticos de LDL-C en alrededor de 10 a 15% cuando se toman tres veces al día. La adición a la dieta de psilio, proteína de soya o arroz chino (que contiene lovastatina) puede tener efectos modestos en la reducción de colesterol. Otros métodos herbales como el extracto de la planta india guggulu requieren mayor estudio para valorar su eficacia.

Pérdida de peso y ejercicio

El tratamiento de la obesidad, cuando existe, puede tener un impacto favorable sobre los niveles plasmáticos de lípido y se fomentará activamente. Los niveles plasmáticos de triglicéridos y LDL-C tienden a disminuir y los niveles de HDL-C tienden a aumentar en las personas obesas que bajan de peso. El ejercicio aeróbico tiene un efecto muy modesto en la elevación de los niveles plasmáticos de HDL-C en la mayoría de los individuos, pero confiere beneficios cardiovasculares que trascienden sus efectos en los niveles plasmáticos de lípidos.

Farmacoterapia

La decisión de utilizar farmacoterapia depende del riesgo cardiovascular (cap. 225). Una forma eficaz de estimar el riesgo absoluto de un evento cardiovascular en el transcurso de 10 años estriba en utilizar un sistema de calificación derivado de la base de datos del Framingham Heart Study. Los pacientes con un riesgo de cardiopatía coronaria absoluto a 10 años >20% se consideran "equivalentes a riesgo de cardiopatía coronaria". Los lineamientos actuales del NCEP ATPIII favorecen la farmacoterapia para reducir las LDL-C a <2.6 mmol/L (<100 mg/100 ml) en pacientes con cardiopatía coronaria establecida, otras ASCVD (aneurisma aórtico, vasculopatía periférica o enfermedad cerebrovascular), diabetes mellitus o equivalentes de riesgo de cardiopatía coronaria. Según estos lineamientos, la mayoría de los pacientes con cardiopatía coronaria o con equivalentes a riesgo para cardiopatía coronaria requieren farmacoterapia reductora del colesterol. Los pacientes con riesgo moderado y que tienen dos o más factores de riesgo y un riesgo absoluto a 10 años de 10 a 20% deberán tratarse con el objetivo de lograr niveles de LDL-C <3.4 mmol/L (<130 mg/100 ml). En todas las demás personas, se establecerá una meta de LDL-C <4.1 mmol/L (<160 mg/100 ml), pero no todas serán candidatas a la farmacoterapia con miras a lograr este objetivo.

Los individuos con niveles de LDL-C plasmáticos muy altos (>4.9 mmol/L [>190 mg/100 ml]) se considerarán aptos para recibir farmacoterapia aun cuando su riesgo de cardiopatía coronaria absoluto a 10 años no sea muy alto. Puede ser difícil tomar la decisión de iniciar la farmacoterapia en individuos con niveles plasmáticos de LDL-C de entre 3.4 y 4.9 mmol/L (130 y 190 mg/100 ml). Aunque es conveniente evitar la farmacoterapia en pacientes con pocas posibilidades de desarrollar cardiopatía coronaria, una muy alta proporción de los pacientes que al final desarrollan cardiopatía coronaria tienen niveles plasmáticos de LDL-C dentro de este intervalo. Otra información clínica puede ayudar al proceso de la toma de decisiones. Por ejemplo, un nivel plasmático bajo de HDL-C (<1.0 mmol/L [<40 mg/100 ml]) apoya una decisión favorable a un tratamiento más intensivo. El diagnóstico del síndrome metabólico (cap. 225) también identifica a los individuos con mayor riesgo, a quienes debe orientarse hacia los cambios terapéuticos en el modo de vida y que podrían ser aptos para una farmacoterapia más intensiva. Otros exámenes de laboratorio, como la elevación en los niveles plasmáticos de Lp (a) o proteína C-reactiva de gran sensibilidad, ayudan a identificar a otros de los que corren un alto riesgo. En personas con bajo riesgo, se hará hincapié principalmente en modificaciones de la dieta y el modo de vida.

La farmacoterapia también está indicada en pacientes con valores de triglicéridos >11.3 mmol/L (>1 000 mg/100 ml) en los que se han detectado y tratado causas secundarias de quilomicronemia. La meta es reducir los triglicéridos plasmáticos a <4.5 mmol/L (400 mg/100 ml) para prevenir el riesgo de pancreatitis aguda. La mayor parte de los estudios clínicos importantes sobre el uso de estatinas han excluido a personas con niveles de triglicéridos >3.9 a 5.1 mmol/L (>350 a 450 mg/100 ml), por lo cual, hay pocos datos en torno a la eficacia de estos fármacos en la reducción del riesgo cardiovascular de personas con triglicéridos más altos que este umbral. El tratamiento combinado suele ser necesario para el control óptimo de la dislipidemia mixta.

Inhibidores de reductasa de HMG-CoA

La reductasa de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA reductasa) es el paso limitador de la velocidad en la biosíntesis de colesterol y la inhibición de esta enzima disminuye la síntesis de colesterol. Al inhibir la biosíntesis de colesterol, los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (estatina) llevan a una mayor actividad hepática del receptor de LDL y a una depuración acelerada de las LDL de la circulación, lo cual da por resultado una reducción dependiente de la dosis en las LDL-C plasmáticas. Hay una amplia variación interindividual en la respuesta inicial a una estatina, pero una vez que un paciente recibe el medicamento, la duplicación de la dosis produce una reducción de 6% adicional en los niveles plasmáticos de LDL-C. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA hoy en día disponibles difieren en sus efectos reductores del LDL-C (cuadro 335-6). Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA también reducen los triglicéridos plasmáticos en una forma dependiente de la dosis, que es proporcional a sus efectos reductores de LDL-C (si los triglicéridos son <3.9 mmol/L [<350 mg/100 ml]). Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA tienen un efecto modesto de elevación de las HDL (5 a 10%) y este efecto no es dependiente de la dosis.

Cuadro 335-6. Resumen de los principales fármacos utilizados para el tratamiento de la hiperlipidemia

Fármaco	Principales indicaciones	Dosis inicial	Dosis máxima	Mecanismo	Efectos secundarios comunes
Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA	LDL altas			↑ Síntesis de colesterol, ↓ receptores a LDL hepáticas, ↓ producción de VLDL	Mialgias, artralgias, elevación en las transaminasas, dispepsia
Lovastatina		20 mg al día	80 mg al día		
Pravastatina		40 mg a la hora de acostarse	80 mg a la hora de acostarse		
Simvastatina		20 mg a la hora de acostarse	80 mg a la hora de acostarse		
Fluvastatina		20 mg a la hora de acostarse	80 mg a la hora de acostarse		
Atorvastatina		10 mg a la hora de acostarse	80 mg a la hora de acostarse		
Rosuvastatina		10 mg a la hora de acostarse	40 mg a la hora de acostarse		
Secuestradores de ácidos biliares	LDL altas			↑ Excreción de ácidos biliares y ↑ receptores de LDL	Meteorismo, estreñimiento, triglicéridos altos
Colestiramina		4 g al día	32 g al día		
Colestipol		5 g al día	40 g al día		
Colesevelam		3 750 mg al día	4 375 mg al día		
Ácido nicotínico	LDL altas, HDL bajas, TG altas			↓ Síntesis hepática de VLDL	Rubor cutáneo; trastorno gastrointestinal; glucosa alta, ácido úrico y pruebas de la función hepática altas
De liberación intermedia		100 mg cada 8 h	2 g tres veces al día		
De liberación sostenida		250 mg cada 12 h	1.5 g cada 12 h		

De liberación prolongada		500 mg a la hora de acostarse	2 g a la hora de acostarse		
Derivados de ácido fíbrico	TG altas, remanentes altos			↑ LPL, ↓ síntesis de VLDL	Dispepsia, mialgia, cálculos biliares, elevación de las transaminasas
Gemfibrozil		600 mg cada 12 h	600 mg cada 12 h		
Fenofibrato		160 mg cada día	160 mg cada día		
Aceites de pescado	TG muy altos	3 g al día	12 g al día	↓ Producción de quilomicrones y VLDL	Dispesia, diarrea, olor del aliento a pescado
Inhibidores de la absorción de colesterol	LDL altos	10 mg al día	10 mg al día	↓ Absorción de colesterol intestinal	Transaminasas altas
Ezetimibe					

Nota: LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; TG, triglicéridos; LPL, lipasa de lipoproteína.

Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA son bien tolerados y pueden tomarse en forma de comprimidos una vez al día. Sus efectos secundarios potenciales incluyen dispepsia, cefalalgias, fatiga y dolores musculares o articulares. La miopatía grave e incluso la rabdomiólisis ocurren rara vez. El riesgo de miopatía aumenta por la presencia de insuficiencia renal y por la coadministración de fármacos que interfieren en el metabolismo de los inhibidores de reductasa de la HMG-CoA, como la eritromicina y antibióticos relacionados, agentes antimicóticos, agentes inmunosupresores y derivados de ácido fíbrico. La miopatía grave por lo general se puede evitar mediante la selección cuidadosa de los pacientes, evitando las interacciones medicamentosas y dando instrucciones a los enfermos para que establezcan contacto con el médico inmediatamente en caso de desarrollar un dolor muscular inexplicable. Ante la presentación de síntomas musculares, se obtendrán los niveles de fosfocinasa de creatinina de plasma (*creatine phosphokinase*, CPK) para documentar la miopatía, pero los niveles séricos de esta enzima no se deben vigilar de manera sistemática ya que una elevación en los mismos, ante la falta de síntomas, no es dato que prediga el desarrollo de miopatía y no necesariamente sugiere la necesidad de suspender el medicamento.

Otro efecto secundario del tratamiento con los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA es la hepatitis. Se revisarán las transaminasas hepáticas (aminotransaminasa de alanina [*alanine aminotransaminase*, ALT] y aminotransferasa de aspartato [*aspartate aminotransferase*, AST]) antes de comenzar el tratamiento, a las ocho semanas y luego cada seis meses. La elevación sustancial (más de tres por límite superior de lo normal) de las transaminasas es relativamente rara y la elevación leve a moderada (uno a tres por lo normal) ante la falta de síntomas no obliga a suspender la medicación. La hepatitis clínica grave relacionada con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA es muy rara y la tendencia es hacia una vigilancia menos frecuente de las transaminasas en pacientes que toman inhibidores de la reductasa de HMG-CoA. La elevación en las enzimas hepáticas vinculada a estos medicamentos se resuelve después de suspender la medicación.

En general, los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA parecen ser bastante seguros. Más de 50 000 pacientes se han tratado con estos agentes durante más de cinco a seis años como parte de ensayos clínicos aleatorios y controlados y en estos individuos no se ha observado aumento alguno de la frecuencia de enfermedades no cardíacas importantes. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA son la clase de fármacos preferente para la reducción de las LDL-C y, con mucho, son la clase de agentes liporreductores que se utiliza más ampliamente.

Secuestradores de ácidos biliares (resinas)

Los secuestradores de ácidos biliares fijan los ácidos biliares en el intestino y favorecen su excreción en las heces. Para mantener una poza adecuada de ácidos biliares, el hígado desvía el colesterol hacia la síntesis de éstos. El menor contenido de colesterol dentro de las células hepáticas regula al alza al receptor de LDL y favorece

la eliminación de ésta del plasma. Los secuestradores de ácidos biliares, que incluyen colestiramina, colestipol y colesevelam (cuadro 335-6), reducen en forma primaria los niveles plasmáticos de LDL-C, pero pueden aumentar los triglicéridos en el plasma. Por tanto, a los pacientes con hipertrigliceridemia no se les tratará con resinas fijadoras de ácidos biliares.

La colestiramina y el colestipol son resinas insolubles que deben mezclarse con líquidos. Se cuenta con colestipol en comprimidos grandes, pero deben tomarse múltiples comprimidos para lograr una reducción importante de los niveles plasmáticos de LDL-C. El secuestrador de ácidos biliares más nuevo, colesevelam, tiene una mayor capacidad de fijación de ácidos biliares que las resinas tradicionales. Los comprimidos de colesevelam son de menor tamaño y se requieren en menor número por día. La mayor parte de los efectos secundarios de las resinas están limitados al sistema gastrointestinal e incluyen meteorismo y estreñimiento. Los secuestradores de ácidos biliares pueden fijar otros medicamentos (p. ej., digoxina, warfarina) e interferir en su absorción. Por tanto, todos los demás medicamentos deberán tomarse 1 h antes o 4 h después de los secuestradores de ácidos biliares.

Los secuestradores de ácidos biliares no se absorben hacia la circulación generalizada y son muy seguros. Son los agentes reductores del colesterol preferente en los niños y en las mujeres de edad fértil que están lactando, embarazadas o que podrían embarazarse. Estos medicamentos también resultan útiles en pacientes jóvenes, bien motivados, con hipercolesterolemia moderada, que desean evitar la farmacoterapia generalizada. Esta clase de fármacos es útil asimismo en combinación con los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA en pacientes que no pueden alcanzar su meta de LDL-C mientras reciben monoterapia con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA y tienen niveles de triglicéridos relativamente normales.

Ácido nicotínico (niacina)

El ácido nicotínico, o niacina, es una vitamina del complejo B que reduce los niveles plasmáticos de triglicéridos y de LDL-C y eleva las concentraciones plasmáticas de HLD-C (cuadro 335-6) en dosis altas. La niacina es el único agente liporreductor disponible hoy en día que disminuye en grado importante los niveles plasmáticos de Lp (a). Si se prescribe y se vigila en forma apropiada, la niacina es un agente liporreductor seguro y eficaz.

La forma más económica de niacina es la cristalina de liberación inmediata. La niacina debe iniciarse en dosis bajas (100 mg tres veces al día) y tomarse con los alimentos para retardar la absorción. La dosis deberá aumentarse cada cuatro a siete días en incrementos de 100 mg hasta una dosis de 500 mg tres veces al día. Después de un mes con esta dosis, se medirán los lípidos y las sustancias pertinentes de la química sanguínea (glucosa, ácido úrico, transaminasas hepáticas). La dosis puede incrementarse más, según se requiera, hasta un total de 6 g/día. El efecto secundario más frecuente son los bochornos, pero éstos mejoran con la administración continua. En muchos pacientes, el consumo de una aspirina 30 min antes de la niacina evita los bochornos. Las formas de niacina de liberación prolongada que se expenden sin receta médica por lo general se administran dos veces al día y conllevan menos bochornos, pero algunas han producido casos raros de hepatitis grave. Una clave para el desarrollo de la hepatitis inducida por niacina es un desplome súbito y precipitado en los niveles plasmáticos de lípidos. Una forma de prescripción de niacina de liberación prolongada que se administra una vez al día a la hora de acostarse no se ha relacionado con hepatotoxicosis grave. Las elevaciones leves en las transaminasas se presentan hasta en 15% de los pacientes tratados con alguna forma de niacina, pero estas elevaciones rara vez requieren suspender la medicación. La niacina potencia el efecto de la warfarina y estos dos medi-camentos se prescribirán simultáneamente con precaución. La acantosis nigricans y la maculopatía son efectos secundarios raros de la niacina, la cual está contraindicada en pacientes con úlcera péptica y puede exacerbar los síntomas de reflujo esofágico. La niacina puede elevar los niveles plasmáticos de ácido úrico y desencadenar ataques de gota en pacientes susceptibles.

Asimismo, puede incrementar los niveles de glucosa plasmática en ayuno, pero las preocupaciones en torno al empleo de la niacina en diabéticos se han calmado gracias a los resultados de dos estudios. En uno de ellos, el tratamiento con niacina de acción breve en la dislipidemia conllevó únicamente un leve aumento en la glucemia en ayuno y ningún cambio importante respecto a los valores basales en la HbA1c. En otro, se encontró que la

niacina en dosis baja reduce efectivamente los triglicéridos y aumenta la HDL-C en los diabéticos, sin un impacto adverso en el control de la glucemia.

El tratamiento exitoso con niacina requiere educación y motivación cuidadosas del paciente. Sus ventajas son su bajo coste y su seguridad a largo plazo. Es el fármaco más eficaz disponible en la actualidad para aumentar los niveles de HDL-C. Es de gran utilidad en pacientes con hiperlipidemia combinada y niveles plasmáticos bajos de HDL-C y resulta eficaz en combinación con las estatinas.

Derivados de ácido fíbrico (fibratos)

Los derivados de ácido fíbrico, o fibratos, son agonistas de PPARα, un receptor nuclear que interviene en la regulación del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Los fibratos estimulan la actividad de las LPL (favoreciendo la hidrólisis de triglicéridos), reducen la síntesis de apoC-III (aumentando la depuración de remanentes de lipoproteínas) y podrían reducir la producción de VLDL. Los fibratos son los fármacos más eficaces disponibles para reducir los niveles de triglicéridos y también aumentan los niveles de HDL-C (cuadro 335-6). Los fibratos tienen efectos variables sobre las LDL-C y en pacientes con hipertrigliceridemia a veces conllevan aumentos de los niveles plasmáticos del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Los fibratos en general son muy bien tolerados. El efecto secundario más común es la dispepsia. La miopatía y la hepatitis ocurren rara vez cuando no se combinan con otros agentes liporreductores. Los fibratos favorecen la secreción de colesterol hacia la bilis y conllevan un mayor riesgo de cálculos biliares. Es importante que los fibratos puedan potenciar el efecto de la warfarina y determinados agentes hipoglucemiantes orales; se vigilarán el estado de anticoagulación y los niveles plasmáticos de glucosa estrechamente en pacientes que reciben estos agentes.

Los fibratos son la clase de medicamentos preferente en pacientes con hipertrigliceridemia grave (11.3 mmol/L [>1 000 mg/100 ml]) y son una opción razonable en pacientes en hipertrigliceridemia moderada (4.5 a 11.3 mmol/L [400 a 1 000 mg/100 ml]). El estudio Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial también sugiere que pueden desempeñar un papel en pacientes con alto riesgo y con niveles de LDL-C bien controlados pero niveles altos de triglicéridos y bajos de HDL-C en plasma. Las indicaciones relativas de los fibratos por contraposición a las estatinas y la utilidad del tratamiento combinado se establecerán gracias a los estudios que se están realizando y que se llevarán a cabo en lo futuro.

Ácidos grasos omega-3 (aceites de pescado)

Los ácidos grasos poliinsaturados N-3 (*polyunsaturated fatty acids*, PUFA) se encuentran en altas concentraciones en el pescado y las semillas de lino. Los N-3 PUFA más ampliamente utilizados para el tratamiento de las hiperlipidemias son las dos moléculas activas en el aceite de pescado, el ácido eicosapentanoico (*eicosapentanoic acid*, EPA) y el ácido decohexanoico (*decohexanoic acid*, DHA). Los N-3 PUFA que se han concentrado en comprimidos y en dosis de 3 a 6 g/día disminuyen los triglicéridos en ayuno y posprandiales. Por lo menos se requieren 6 g/día para conseguir un efecto reductor de triglicérido sustancial y muchos pacientes requieren 9 a 12 g/día. El tratamiento de la hipertrigliceridemia con aceite de pescado se vincula con un aumento importante de los niveles plasmáticos de LDL-C. Se pueden utilizar suplementos de aceite de pescado en combinación con fibratos, niacinas o estatinas para tratar la hipertrigliceridemia. En general, los aceites de pescado son bien tolerados y al parecer seguros, por lo menos en dosis de hasta 3 g. El gran número de cápsulas que se requiere para lograr un efecto terapéutico, la dispepsia que los acompaña y el sabor a pescado residual han limitado el uso clínico de estos agentes. Si bien la administración de aceite de pescado conlleva una prolongación en el tiempo de sangría, no se ha observado aumento alguno de la tendencia hemorrágica en estudios clínicos.

Inhibidores de la absorción de colesterol

Un nuevo mecanismo de reducción del colesterol es la inhibición de la absorción intestinal de éste. El ezetimibe (cuadro 335-6) inhibe la absorción del colesterol alimentario y biliar en la luz intestinal. Reduce los niveles de colesterol de LDL-C en cerca de 18% como monoterapia o en combinación con una estatina.

Los inhibidores de la absorción de colesterol son muy útiles en combinación con una estatina en pacientes que no pueden lograr su meta de LDL-C con el uso aislado de la monoterapia con estatina.

Farmacoterapia combinada

La farmacoterapia combinada a menudo se utiliza en las siguientes situaciones: 1) los pacientes que no pueden llegar a su meta de LDL-C con un solo fármaco, 2) los pacientes con hipertrigliceridemia combinada e hipercolesterolemia que no pueden controlarse adecuadamente con un solo fármaco y 3) los pacientes con elevación de los niveles plasmáticos de LDL-C y descenso de los niveles de HDL-C. La imposibilidad de lograr la meta de LDL-C no es rara en los pacientes que reciben monoterapia con estatina. Si el paciente tiene un nivel de triglicérido plasmático normal, se podrá añadir un secuestrador de ácidos biliares. También se utiliza en estas circunstancias un inhibidor de la absorción de colesterol. La combinación de niacina con una estatina es una opción atractiva en pacientes con alto riesgo que no alcanzan su nivel de LDL-C diana mientras reciben monoterapia con estatina y que tienen cifras de HDL-C <10.3 mmol/L (<40 mg/100 ml). Un producto disponible en la actualidad ofrece la combinación de lovastatina y niacina de liberación prolongada en un solo comprimido.

Los pacientes con hiperlipidemia combinada a menudo tienen hipertrigliceridemia persistente mientras reciben monoterapia con una estatina. La adición de niacina o un fibrato puede reducir el nivel de triglicéridos plasmáticos en estos pacientes. A la inversa, los enfermos hipertrigliceridémicos tratados con un fibrato a menudo no alcanzan su meta de LDL-C, por lo cual son aptos para la adición de una estatina. La administración concomitante de estatinas y fibratos tiene un atractivo evidente en pacientes con hiperlipidemia combinada, pero en los estudios clínicos no se ha valorado la eficacia de una combinación de estatina y fibrato en comparación con una estatina o un fibrato solo para reducir los efectos cardiovasculares y se desconoce la seguridad a largo plazo de esta combinación. Se sabe que las combinaciones de estatina y fibrato conllevan una mayor frecuencia de miopatía grave (hasta 2.5%) y rabdomiólisis y los pacientes tratados con estos dos fármacos deben ser asesorados y vigilados cuidadosamente. Esta combinación de fármacos deberá utilizarse con precaución en caso de insuficiencia renal o hepática subyacente, en los ancianos, en los pacientes débiles o con enfermedades crónicas y en quienes están recibiendo múltiples medicamentos.

Otros métodos

En ocasiones, los pacientes no pueden tolerar algunos de los fármacos liporreductores existentes en las dosis necesarias para el control apropiado de sus niveles de lípidos. Algunos enfermos, principalmente aquéllos con trastornos genéticos de los lípidos, permanecen hipercolesterolémicos en grado importante pese a la farmacoterapia combinada. Estos individuos tienen un alto riesgo de desarrollar cardiopatía coronaria y las complicaciones clínicas de ésta.

Aféresis de LDL

La opción preferente para el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia refractaria o resistente a los fármacos es la aféresis de LDL. En este proceso, el plasma del paciente se hace pasar a través de una columna que retira selectivamente las LDL y el plasma carente de ellas es regresado al paciente. Los pacientes que reciben una farmacoterapia combinada en las dosis máximas toleradas y que presentan cardiopatía coronaria y un nivel plasmático de LDL-C >5.2 mmol/L (>200 mg/100 ml) o que no tienen cardiopatía coronaria pero sí un nivel plasmático de LDL-C >7.8 mmol/L (>300 mg/100 ml) son elegibles para aféresis de LDL a semanas alternas.

Derivación ileal parcial

La derivación ileal parcial interrumpe la circulación enterohepática de los ácidos biliares, dando por resultado la regulación al alza del receptor de LDL hepático y reducción en los niveles plasmáticos de LDL-C. La diarrea es un efecto secundario común y después de una cirugía de derivación ileal, aumenta la frecuencia de cálculos renales, cálculos biliares y obstrucción intestinal. La utilidad clínica de la derivación ileal parcial en este momento está limitada a los pacientes con hipercolesterolemia grave con triglicéridos normales que no pueden tolerar ninguna de las medicaciones liporreductoras existentes y que no tienen acceso a la aféresis de LDL. La

derivación ileal parcial no ha resultado eficaz en pacientes con hipercolesterolemia grave que no han respondido en forma adecuada a las estatinas.

Tratamiento de las HDL-C bajas

Una reducción intensa en los niveles plasmáticos de HDL-C (<0.5 mmol/L [<20 mg/100 ml]) acompañada de niveles de triglicéridos <4.5 mmol/L (<400 mg/100 ml) por lo general indica la existencia de un trastorno genético, como una mutación en la apoA-I, deficiencia de LCAT o enfermedad de Tangier. Los niveles de HDL-C <0.5 mmol/L (<20 mg/100 ml) son comunes en caso de hipertrigliceridemia grave, en la cual el centro de atención primaria será el tratamiento de los triglicéridos. Las causas secundarias de reducciones más moderadas en las HDL plasmáticas (0.5 a 10.3 mmol/L [20 a 40 mg/100 ml]) se tendrán en cuenta (cuadro 335-5). El tabaquismo se suspenderá, a las personas obesas se les alentará para que bajen de peso, a las personas sedentarias se les estimulará para que hagan ejercicio y se logrará un control óptimo de la diabetes. Cuando sea posible, se suspenderán los medicamentos que conllevan una reducción en los niveles plasmáticos de HDL-C. La presentación de un nivel plasmático bajo aislado de HDL-C en un paciente con LDL-C plasmática limítrofe será motivo para considerar el tratamiento con agentes reductores de LDL en individuos con alto riesgo. Las estatinas aumentan los niveles plasmáticos de HDL-C sólo de manera modesta (alrededor de 5 a 10%). Los fibratos también tienen un efecto modesto sobre los niveles plasmáticos de HDL-C (aumentando los niveles en alrededor de 5 a 15%) excepto en pacientes con hipertrigliceridemia concomitante, en quienes pueden ser más eficaces. La niacina es el agente terapéutico más eficaz y puede aumentar los niveles plasmáticos de HDL-C hasta en aproximadamente 30 por ciento.

En ningún ensayo clínico se ha abordado adecuadamente el problema de si debiera aplicarse la intervención farmacoterapéutica para aumentar específicamente los niveles de HDL-C. En tanto no se disponga de tales estudios, será razonable emprender el tratamiento (con un fibrato o con niacina) específicamente dirigido a reducir los niveles plasmáticos de triglicéridos y aumentar el nivel plasmático de HDL-C en personas con cardiopatía coronaria establecida y niveles bajos de HDL-C y en quienes los valores plasmáticos de LDL-C están en la meta o por debajo de ésta.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001

Goldstein JL et al: Familial hypercholesterolemia, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (ed). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2863–2913

Grundy SM (ed): *Cholesterol-Lowering Therapy: Evaluation of Clinical Trial Evidence.* New York, Marcel Dekker, 2000

Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. Lancet 360:7, 2002

Muldoon MF et al: Cholesterol reduction and non-illness mortality: Meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ 322:11, 2001 [PMID: 11141142]

Wilson PWF et al: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 97:1837, 1998 [PMID: 9603539]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

La hemocromatosis es un trastorno frecuente del almacenamiento de hierro en el que el incremento inapropiado de la absorción intestinal de hierro tiene como consecuencia depósito de cantidades excesivas de éste en las células parenquimatosas con lesión hística y trastorno funcional de los órganos. El pigmento producido por el almacenamiento del hierro se denominó *hemosiderina* porque se creía que se derivaba de la sangre. Se emplea el término *hemosiderosis* para describir la presencia de hierro que se puede teñir en los tejidos, pero es necesario cuantificar el hierro hístico para valorar con precisión el estado del hierro corporal (véase más adelante en este capítulo y cap. 90). El término *hemocromatosis* implica sobrecarga progresiva potencialmente grave de hierro que tiene como consecuencia fibrosis y falla orgánica. Manifestaciones frecuentes de este problema son cirrosis hepática, diabetes mellitus, artritis, miocardiopatía e hipogonadismo hipogonadotrópico.

Aunque hay debates sobre las definiciones, parece lógica la siguiente terminología:

1. *Hemocromatosis hereditaria* o *hemocromatosis genética:* este trastorno es causado, más a menudo, por herencia de un gen mutante, denominado *HFE,* que está firmemente enlazado con el locus HLA-A sobre el cromosoma 6p (véase más adelante en este capítulo). Recientemente se describieron formas más raras de hemocromatosis no relacionada con el gen *HFE* causada por mutaciones en otros genes clave participantes en el metabolismo del hierro (cuadro 336-1). La enfermedad se puede reconocer durante sus etapas incipientes cuando son mínimas la sobrecarga de hierro y la lesión de órganos. En esta etapa la enfermedad se denomina de mejor manera como *hemocromatosis temprana* o *hemocromatosis precirrótica.*

2. *Sobrecarga secundaria de hierro:* la lesión hística suele ser secundaria a anemia con sobrecarga de hierro como una talasemia o anemia sideroblástica, en la que el aumento de la eritropoyesis es ineficaz. En estos trastornos adquiridos por sobrecarga de hierro, los depósitos masivos de hierro en los tejidos parenquimatosos pueden conducir a las mismas manifestaciones clínicas y patológicas que la hemocromatosis.

Cuadro 336-1. Clasificación de los estados de sobrecarga de hierro

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA
Hemocromatosis relacionada con *HFE* (tipo 1)
Homocigosidad C282Y
Heterocigosidad mixta C282Y/H63D
Hemocromatosis no relacionada con *HFE*
Hemocromatosis juvenil (tipo 2)
Receptor 2 de transferrina (*TFR2*) mutado (tipo 3)
Gen de ferroportina 1 (Ireg1), *SLC11A3*, mutado (tipo 4).
IRE de ferritina H mutado (tipo 5)
Hemocromatosis de las islas Salomón (¿defecto?) (tipo 6)
SOBRECARGA ADQUIRIDA DE HIERRO
Anemias por sobrecarga de hierro
Talasemia mayor
Anemia sideroblástica
Anemias hemolíticas crónicas
Sobrecarga de hierro transfusional y parenteral
Sobrecarga de hierro en la dieta
Enfermedad hepática crónica
Hepatitis C
Cirrosis alcohólica, en particular cuando es avanzada
Esteatohepatitis no alcohólica
Porfiria cutánea tardía
Síndrome dismetabólico de sobrecarga de hierro
Estado ulterior a derivación portocava
DIVERSOS
Sobrecarga de hierro del África subsahariana
Sobrecarga de hierro neonatal
Aceruloplasminemia
Atransferrinemia congénita

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevalencia

La hemocromatosis asociada a *HFE* es uno de los trastornos genéticos más frecuentes, aunque su prevalencia varía en los distintos grupos étnicos. Es más frecuente en poblaciones del norte de Europa, en las que aproximadamente una de cada 10 personas es portadora heterocigota, y de 0.3 a 0.5% de la población es homocigota. Sin embargo, la expresión de la enfermedad depende de varios factores, sobre todo del consumo de hierro en la alimentación, pérdidas sanguíneas asociadas con la menstruación y embarazo en la mujer, y con la donación de sangre. La expresión clínica en la enfermedad es cinco a 10 veces más frecuente en varones que en mujeres. Aproximadamente 70% de los pacientes presenta los primeros síntomas entre los 40 y 60 años. La enfermedad rara vez se manifiesta antes de los 20 años, aunque se pueden diagnosticar personas asintomáticas con sobrecarga de hierro, como las mujeres jóvenes menstruantes, gracias a los estudios de detección sistemática familiares (véase más adelante en este capítulo) y a los controles periódicos. Estudios europeos recientes sobre poblaciones sin relación con el banco de sangre revelaron que 30% de las personas homocigotas no tenía síntomas de sobrecarga de hierro. Por tanto, la penetrancia de la mutación es variable.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15858186]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Bases genéticas y modo de herencia

El gen implicado en la forma más frecuente de hemocromatosis fue clonado en 1996 y se denomina *HFE.* La mutación más frecuente es una homocigota G → A, que produce la sustitución de cisteína por tirosina en la posición 282 (C282Y). Esta mutación se ha identificado en 85 a 100% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria en poblaciones del norte de Europa, aunque sólo en 60% de las poblaciones de origen mediterráneo (p. ej., el sur de Italia). También se ha identificado una segunda mutación de *HFE*, relativamente frecuente. Ésta produce la sustitución del aminoácido histidina por ácido aspártico en la posición 63 (H63D). La homocigosidad para H63D no se acompaña de sobrecarga de hierro de importancia clínica. Algunos heterocigotos mixtos (p. ej., con una copia de C282Y y otra de H63D) presentan aumento leve a moderado de los depósitos corporales de hierro. De este modo, la hemocromatosis asociada con *HFE* se hereda como un rasgo autosómico recesivo; los heterocigotos presentan incremento mínimo o nulo de los depósitos de hierro. Sin embargo, en algunos casos este ligero incremento del hierro hepático actúa como cofactor que agrava otras enfermedades, como la porfiria cutánea tarda (PCT) y la esteatohepatitis no alcohólica.

Las mutaciones de otros genes, todavía no identificadas, son responsables de la hemocromatosis que no se asocia con el *HFE*, incluida la hemocromatosis juvenil, que afecta a las personas en el segundo y tercer decenios de la vida (cuadro 336-1).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

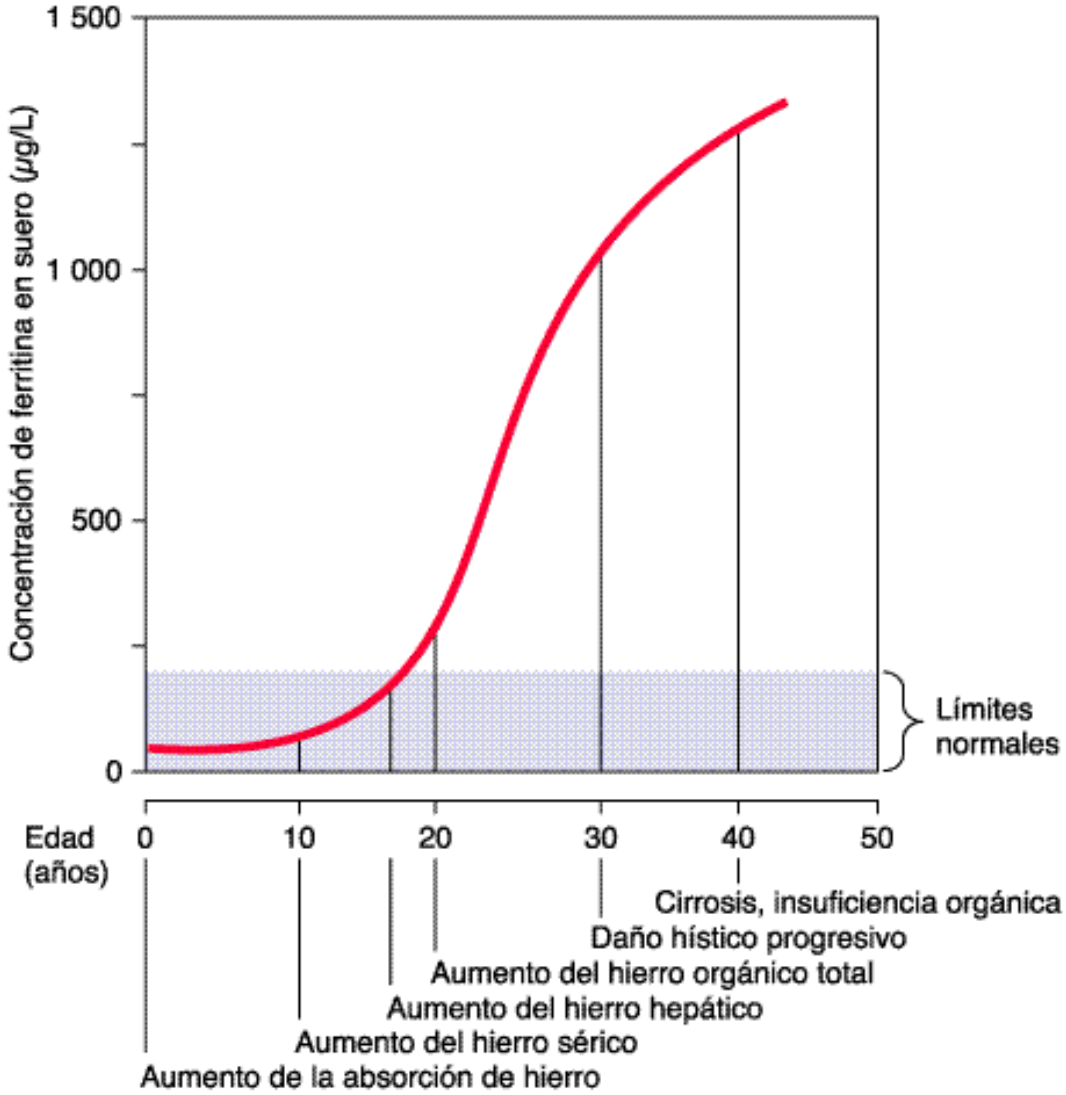
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

Normalmente, el contenido corporal de hierro de 3 a 4 g se mantiene constante, de tal modo que la absorción por la mucosa intestinal equivale a las pérdidas. Esta cantidad es aproximadamente de 1 mg/día en el varón y 1.5 mg/día en la mujer menstruante. En la hemocromatosis, la absorción por la mucosa es inadecuada para las necesidades corporales y asciende hasta 4 mg/día o más. La acumulación progresiva de hierro produce aumento precoz del hierro plasmático, aumento de saturación de la transferrina y elevación progresiva de la ferritina plasmática (fig. 336-1). Se ha propuesto que una proteína hepática, llamada hepcidina, incrementa la retención de hierro mediada por *HFE* en la célula reticuloendotelial y disminuye la captación intestinal de éste, y que por tal motivo coordina las reservas corporales de hierro con la absorción de éste por el intestino.

FIGURA 336-1.

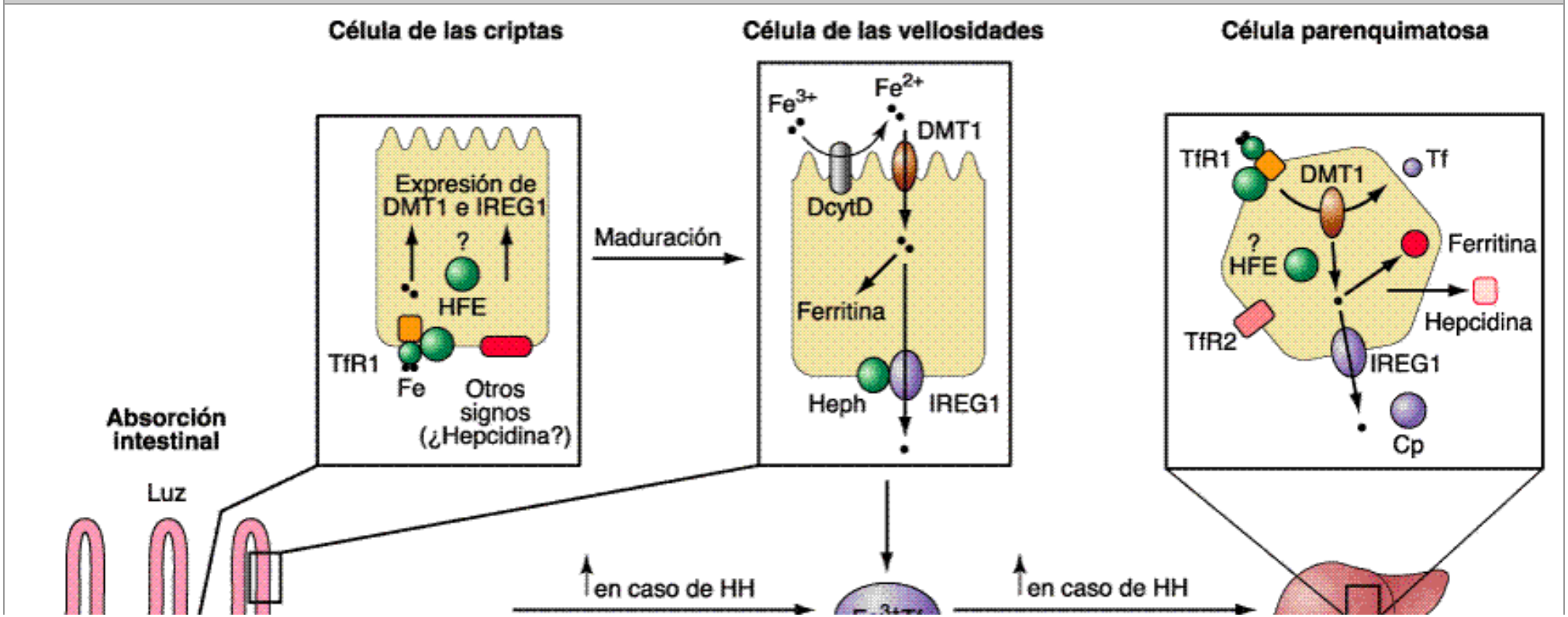


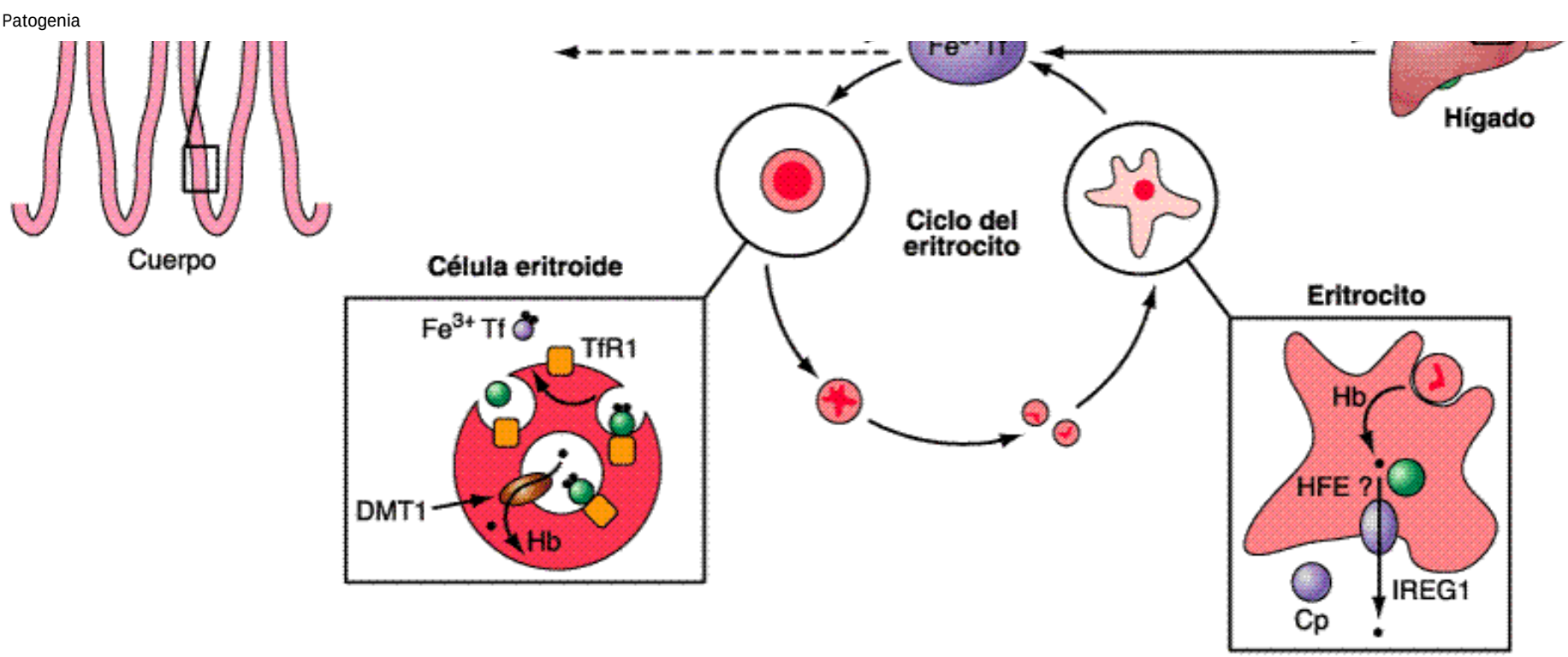
Secuencia de acontecimientos en la hemocromatosis genética y su relación con la concentración sérica de ferritina. El aumento de la absorción de hierro persiste de forma indefinida. La enfermedad sintomática florida suele presentarse entre los 40 y 60 años de edad, pero la fase latente puede detectarse mucho antes.

El gen *HFE* codifica una proteína de 343 aminoácidos que está estructuralmente relacionada con las proteínas del complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase I. El defecto básico en la hemocromatosis es la falta de expresión en la superficie celular de HFE (a causa de la mutación C282Y). La proteína HFE normal (tipo natural) forma un complejo con la microglobulina beta$_2$ y transferrina, y

esta interacción queda completamente anulada por la mutación C282Y. Como consecuencia de ello, la proteína HFE mutante queda atrapada en el interior de la célula, reduciendo la captación de hierro mediada por el receptor de transferrina a nivel de las células de las criptas intestinales. Se ha postulado que esto estimula el transportador de metales divalente (*divalent metal transporter*, DMT-1) en el borde en cepillo de las células vellosas, lo que provoca incremento inadecuado de la absorción intestinal de hierro (fig. 336-2). En la enfermedad avanzada, el organismo puede contener hasta 20 g de hierro, o más, que se deposita principalmente en las células parenquimatosas de hígado, páncreas y corazón. El hierro en el hígado y páncreas puede aumentar hasta 50 a 100 veces, y en el corazón de cinco a 25 veces. La acumulación de hierro en la hipófisis produce hipogonadismo hipogonadotrópico en varones y en mujeres. La lesión hística puede deberse a rotura de los lisosomas llenos de hierro, a peroxidación de los lípidos de los orgánulos subcelulares por el exceso de hierro o a la estimulación de la síntesis de colágeno por parte de los fibroblastos activados.

FIGURA 336-2.





Vías de la homeostasia del hierro. El hierro se absorbe en la parte proximal del intestino después de la conversión de su estado férrico (Fe^{3+}) en el estado ferroso (Fe^{2+}) por el citocromo D duodenal (*duodenal cytochrome D,* DcytD), que es una ferrirreductasa. En la membrana apical de la célula vellosa madura, el hierro es importado por el transportador de metal divalente (*divalent metal transporter,* DMT1). El hierro se puede almacenar dentro de la célula en forma de ferritina o transferirse a través de la membrana basolateral por el transportador IREG1 (ferroportina 1), y es reoxidado por la hefaestina (*hephaestin,* Heph) antes de fijarse a la proteína de transporte llamada transferrina (Tf). El hígado adquiere al hierro circulante valiéndose primordialmente del receptor de transferrina 1 (*transferrin receptor-1,* TfR1) clásico y del receptor 2 de transferrina (TfR2) relacionado. Los macrófagos reticuloendoteliales adquieren hierro principalmente por fagocitosis de los eritrocitos senescentes y lo libera la proteína de exportación de hierro IREG1. La ceruloplasmina (Cp) oxida al hierro descargado hasta el estado férrico antes que se fije la transferrina. Como reacción al aumento del hierro el hígado produce hepcidina, que parece comunicar la magnitud de las reservas de hierro a las células intestinales y a las células reticuloendoteliales (RE). La deficiencia de hepcidina produce un cuadro parecido a la hemocromatosis, puesto que se acompaña de aumento de la absorción intestinal de hierro y disminución de la captación de éste por las células reticuloendoteliales. La proteína HFE es una molécula de MHC de la clase 1 que forma un complejo con la microglobulina β_2 (β_2-M) y fija en el receptor de transferrina 1.

Los pacientes con hemocromatosis hereditaria (HH) causada por mutaciones en el gen HFE no expresan el complejo β_2-M:

HFE:TfR. Por añadidura, tienen expresión hepática de hepcidina disminuida. Aunque no se ha dilucidado por completo la patogénesis de la HH, se cree que la expresión disminuida de HFE en el intestino es resultado de concentraciones bajas de hierro en las células de las criptas, lo que tiene como consecuencia agregación inapropiada de DMT1 e IREG1. Esto produce aumento de la absorción intestinal de hierro con aumento consecuente de las reservas hísticas de éste y ahorro paradójico de la carga de hierro en el sistema RE, quizá porque la IREG1 exporta a este ion de manera eficiente. Hb, hemoglobina. Además, la expresión disminuida de HFE en el hígado puede dar por resultado disminución de la síntesis de hepcidina e incremento de la absorción de hierro.

La *sobrecargade hierro secundaria* con la acumulación en las células parenquimatosas se observa en trastornos crónicos de la eritropoyesis, especialmente en procesos con defectos de la síntesis de hemoglobina o eritropoyesis ineficaz, como anemia sideroblástica y talasemia (cap. 91). La absorción de hierro aumenta en estos trastornos, a lo que se añade la frecuencia con la que estos pacientes reciben tratamiento in-adecuado con hierro y transfusiones sanguíneas. La porfiria cutánea tarda (PCT), un trastorno caracterizado por un defecto de la biosíntesis de porfirinas (cap. 337), también se acompaña en ocasiones de un mayor depósito parenquimatoso de hierro, aunque la magnitud de la sobrecarga no suele ser suficiente para provocar daño en los tejidos. Sin embargo, unos estudios recientes han encontrado que muchos pacientes con PCT tienen también mutaciones en el gen *HFE*, y en algunos se asocia con infección por hepatitis C. Aunque no está clara la relación exacta entre estos dos trastornos, la sobrecarga de hierro puede acentuar el déficit enzimático hereditario de la PCT, y debe evitarse su asociación con otros agentes (alcohol, estrógenos, compuestos haloaromáticos) que pueden exacerbar la PCT. Otra causa de sobrecarga parenquimatosa hepática de hierro es la aceruloplasminemia hereditaria. En este trastorno, la alteración en la movilización del hierro por déficit de ceruloplasmina (una ferroxidasa) da lugar a sobrecarga del mismo en los hepatocitos. La enfermedad hepática de etapa terminal puede acompañarse también de sobrecarga de hierro del grado observado en caso de hemocromatosis. No está claro su mecanismo, aunque la hemólisis desempeña una función en ésta. La hemocromatosis en un gran bebedor de alcohol puede distinguirse de la enfermedad hepática alcohólica por la presencia de la mutación C282Y.

La *ingestión excesiva de hierro* durante muchos años, rara vez da lugar a hemocromatosis. La única excepción importante se da en los negros sudafricanos que ingerían cantidades excesivas de hierro con las bebidas alcohólicas fermentadas en recipientes de este metal. Se ha descrito ocasionalmente hemocromatosis en personas aparentemente normales que han tomado fármacos con hierro durante muchos años, aunque lo

más probable es que estos enfermos tengan un trastorno genético.

El denominador común de todos los pacientes con hemocromatosis es una *cantidad excesiva de hierro en los tejidos parenquimatosos.* La administración parenteral de hierro en forma de transfusiones sanguíneas o preparados farmacológicos determina fundamentalmente una sobrecarga de hierro de las células reticuloendoteliales, lo que en principio causa menor daño a los tejidos que el depósito de hierro en las células parenquimatosas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana
a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anatomía patológica

El hígado, aumentado de tamaño y de aspecto nodular, así como el páncreas, tienen un color oxidado llamativo en la autopsia. Desde un punto de vista histológico, se encuentra elevado el contenido de hierro en muchos órganos, especialmente en el hígado, corazón, páncreas y, en menor medida, en las glándulas endocrinas. La epidermis es delgada, apreciándose aumento de melanina en las células de la capa basal. El hierro también se deposita alrededor de las células de revestimiento sinovial de las articulaciones.

El depósito parenquimatoso de hierro en el hígado de los pacientes con hemocromatosis tiene lugar en forma de ferritina y hemosiderina. En las fases iniciales, estos depósitos se localizan en las células parenquimatosas periportales, sobre todo dentro de los lisosomas del citoplasma pericanalicular de los hepatocitos. Esta fase progresa hacia una fibrosis perilobulillar y finalmente al depósito de hierro en el epitelio de los conductos biliares, células de Kupffer y tabiques fibrosos por la activación de células estrelladas. En las fases avanzadas aparece cirrosis macronodular o mixta (macronodular y micronodular).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas iniciales consisten en debilidad, cansancio, pérdida de peso, cambio de coloración de la piel, dolor abdominal, pérdida de la libido y síntomas de diabetes mellitus. La hepatomegalia, hiperpigmentación, angiomas en araña, esplenomegalia, artropatía, ascitis, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, pérdida de vello, atrofia testicular y la ictericia son signos físicos llamativos en la enfermedad avanzada.

El *hígado* suele ser el primer órgano afectado, detectándose hepatomegalia en más de 95% de pacientes sintomáticos. A veces la hepatomegalia no produce ningún síntoma ni altera las pruebas de función hepática. De hecho, más de la mitad de los pacientes con hemocromatosis sintomática muestra datos de laboratorio muy poco sugestivos de afección funcional, a pesar de la hepatomegalia y de la fibrosis. La pérdida del vello, eritema palmar, atrofia testicular y ginecomastia son frecuentes. Las manifestaciones de hipertensión portal y las varices esofágicas son menos frecuentes que en la cirrosis por otras causas. El carcinoma hepatocelular se observa, aproximadamente, en 30% de los pacientes cirróticos y es la causa de muerte más frecuente en pacientes tratados; de ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. Su incidencia aumenta con la edad, es más frecuente en varones y se da casi exclusivamente en pacientes cirróticos. La esplenomegalia está presente en la mitad de los casos sintomáticos, aproximadamente.

En el momento del diagnóstico la pigmentación cutánea excesiva se observa en casi 90% de los enfermos sintomáticos. El color gris metálico o pizarra característico a veces se describe como bronceado, y obedece a un mayor depósito de melanina y hierro en la dermis. La pigmentación suele ser difusa y generalizada, aunque es más intensa en la cara, cuello, zonas de extensión de los antebrazos, dorso de las manos, piernas, genitales y cicatrices.

La *diabetes mellitus* aparece aproximadamente en 65% de los enfermos y es más probable en aquéllos con antecedentes familiares de diabetes, lo que sugiere que el daño directo de los islotes pancreáticos por el depósito de hierro se asocia a una predisposición genética. Su tratamiento es similar al de las otras formas de diabetes, aunque la resistencia pronunciada a la insulina es más frecuente cuando se asocia con hemocromatosis. Las secuelas tardías son las mismas que en la diabetes mellitus por otras causas.

La *artropatía* aparece en 25 a 50% de los pacientes, generalmente después de los 50 años, aunque

también puede aparecer antes, incluso como manifestación inicial, o mucho tiempo después del tratamiento. En general, las primeras articulaciones en afectarse son sobre todo la segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas. Este síntoma contribuye a diferenciar la condrocalcinosis hemocromatósica de la forma idiopática (cap. 313). A continuación se observa poliartritis progresiva que afecta a muñecas, caderas, tobillos y rodillas. En ocasiones se producen ataques agudos transitorios de sinovitis asociados al depósito de pirofosfato cálcico (condrocalcinosis o seudogota), sobre todo en las rodillas. Las manifestaciones radiológicas consisten en cambios quísticos con esclerosis del hueso subcondral, pérdida del cartílago articular con estrechamiento del espacio articular, desmineralización difusa, proliferación ósea hipertrófica y calcificación sinovial. La artropatía tiende a progresar a pesar de la eliminación de hierro mediante flebotomía. Aunque se desconoce la relación entre estas alteraciones y el metabolismo del hierro, el hecho de que ocurran cambios similares en otras formas de sobrecarga de hierro sugiere que éste desempeña una función clave.

La *afección cardíaca* es la manifestación inicial aproximadamente en 15% de los pacientes. La manifestación clínica más frecuente, la insuficiencia cardíaca congestiva, se observa en 10% de los adultos jóvenes con la enfermedad, especialmente en aquéllos con hemocromatosis juvenil. Los síntomas de insuficiencia congestiva aparecen súbitamente, progresando con rapidez hacia la muerte, si no se trata el proceso. El corazón muestra aumento de tamaño difuso, por lo que si no se descubren otras manifestaciones clínicas algunos de estos casos se diagnostican erróneamente como miocardiopatía idiopática. Las arritmias cardíacas comprenden extrasístoles supraventriculares, taquiarritmias paroxísticas, aleteo auricular, fibrilación auricular y grados variables de bloqueo auriculoventricular.

El *hipogonadismo* es frecuente en ambos sexos y puede preceder a otros síntomas. Los síntomas comprenden pérdida de la libido, impotencia, amenorrea, atrofia testicular, ginecomastia y vello corporal escaso. Estos trastornos se deben principalmente al descenso de la síntesis de gonadotropinas asociado a alteración de la función hipotálamo-hipofisaria por depósito de hierro; sin embargo, en algunos casos se observa disfunción testicular primaria. También se han descrito insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

La asociación de 1) hepatomegalia, 2) pigmentación cutánea, 3) diabetes mellitus, 4) cardiopatía, 5) artritis y 6) hipogonadismo sugiere el diagnóstico. Sin embargo, la sobrecarga parenquimatosa de hierro de duración relativamente corta o de poca intensidad puede darse sin ninguna o sólo con alguna de estas manifestaciones [p. ej., en personas jóvenes (fig. 336-1)]. Por tanto, se necesita un elevado índice de sospecha para llegar a establecer el diagnóstico de forma precoz. El diagnóstico y tratamiento antes de que la lesión hística sea irreversible permiten corregir los efectos tóxicos del hierro y devolver la esperanza de vida a cifras normales.

La anamnesis debe considerar de forma específica las enfermedades familiares, consumo de alcohol, ingestión de hierro e ingestión de macrodosis de ácido ascórbico, que fomenta la absorción de hierro (cap. 61). Se deben realizar pruebas adecuadas para excluir la sobrecarga de hierro secundaria a una enfermedad hematológica. La enfermedad hepática, pancreática, cardíaca y articular se debe confirmar mediante la exploración física, radiografías y pruebas convencionales de función de estos órganos. Finalmente, es necesario demostrar el aumento del depósito orgánico total de hierro, en especial el incremento de la concentración parenquimatosa de hierro, con o sin daño hístico.

Los métodos disponibles para cuantificar el depósito parenquimatoso de hierro son: 1) medición del hierro sérico y del porcentaje de saturación de la transferrina (o de la capacidad de unión del hierro insaturado); 2) medición de la concentración sérica de ferritina; 3) biopsia hepática con medición de la concentración de hierro y cálculo del índice hepático de hierro (cuadro 336-2); 4) cálculo de los depósitos de hierro susceptibles de quelación tras la administración de desferoxamina, y 5) tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del hígado o ambas. Cada una de estas técnicas posee sus ventajas e inconvenientes. La concentración sérica de hierro y porcentaje de saturación de la transferrina se elevan inicialmente en la enfermedad, pero su especificidad se reduce por el número relativamente elevado de positivos falsos y negativos falsos. Por ejemplo, la concentración sérica de hierro aumenta en pacientes con hepatopatía alcohólica sin sobrecarga de hierro; sin embargo, en este caso el índice hepático de hierro no suele estar aumentado como en la hemocromatosis (cuadro 336-1). Una saturación de transferrina sérica en ayuno superior a 50% en personas por lo demás sanas, es anormal y sugiere un estado homocigoto para la hemocromatosis.

Cuadro 336-2. Valores del hierro representativos en personas normales, pacientes con hemocromatosis y pacientes con hepatopatía alcohólica

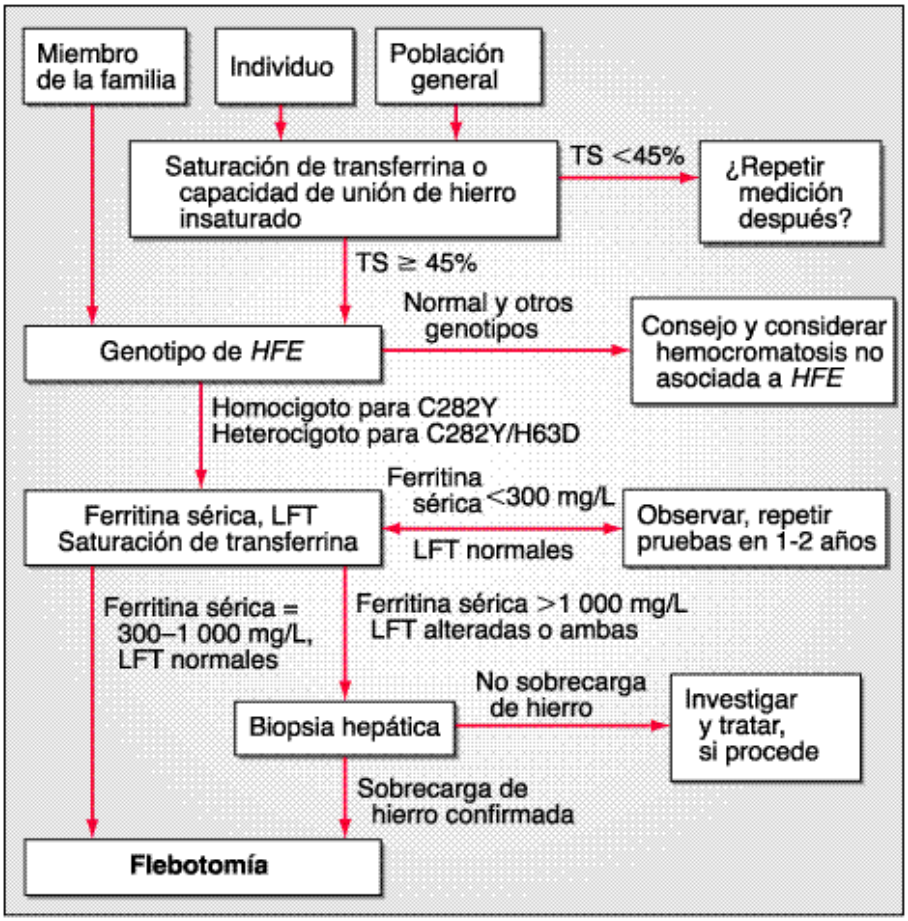
Medición	Normal	Hemocromatosis sintomática	Homocigotos con hemocromatosis asintomática precoz	Heterocigotos	Hepatopatía alcohólica
Hierro en plasma, μmol/L (μg/100 ml)	9-27 (50-150)	32-54 (180-300)	Habitualmente elevado	Elevado o normal	Frecuentemente elevado
Capacidad total de unión al hierro, μmol/L (μg/100 ml)	45-66 (250-370)	36-54 (200-300)	36-54 (200-300)	Elevado o normal	45-66 (250-370)

Porcentaje de saturación de la transferrina	22-46	50-100	50-100	Normal o elevado	27-60
Ferritina sérica, μg/L	10-200	900-6 000	200-500	Habitualmente <500	10-500
Hierro en orina,[a] mg/24 h	0-2	9-23	2-5	2-5	Habitualmente <5
Hierro hepático, μg/g de peso seco	300-1 400	6 000-18 000	2 000-4 000	300-3 000	300-2 000
Índice de hierro hepático $\frac{(\mu g/g \text{ de peso seco})}{56 \times \text{edad}}$	<1.0	>2	Habitualmente >2	<2	<2

[a] Tras inyección intramuscular de 0.5 g de desferoxamina.

La concentración sérica de ferritina constituye, en general, un buen índice de los depósitos orgánicos de hierro, tanto aumentados como disminuidos. De hecho, cada elevación en la concentración plasmática de ferritina en 1 μg/L refleja unos 65 mg de elevación en los depósitos corporales. Los niveles de ferritina sérica de la mayoría de los pacientes con hemocromatosis no tratada aumentan considerablemente (fig. 336-1 y cuadro 336-1). No obstante, la concentración de ferritina sérica se eleva desproporcionadamente con relación al depósito orgánico de hierro en pacientes con inflamación y necrosis hepatocelular, por mayor liberación hística. Por consiguiente, una vez que remite la lesión hepatocelular aguda asociada, hay que cuantificar nuevamente la ferritina sérica, como sucede en la hepatopatía alcohólica. En la práctica clínica, la medición combinada del porcentaje de saturación de la transferrina y de la concentración sérica de ferritina constituye el método más sencillo y adecuado de detección sistemática de la hemocromatosis, incluida la fase precirrótica de la enfermedad. Si se observa una anomalía de cualquiera de estas dos pruebas, debe realizarse una prueba genética de la hemocromatosis (fig. 336-3).

FIGURA 336-3.



Algoritmo para la detección sistemática de la hemocromatosis asociada con *HFE.* LFT, pruebas de función hepática (*liver function tests*); TS, saturación de transferrina (*transferrin saturation*). (Con autorización de *The Canadian Journal of Gastroenterology*.)

La utilidad de la biopsia hepática en el diagnóstico y tratamiento de la hemocromatosis se está reconsiderando como consecuencia de la amplia difusión de la prueba genética para determinar la presencia de la mutación C282Y. La ausencia de fibrosis grave puede predecirse con exactitud en la mayoría de los pacientes empleando variables clínicas y bioquímicas. De este modo no existe prácticamente ningún riesgo de fibrosis grave en una persona homocigota para C282Y si se dan las siguientes condiciones: 1) concentración de ferritina sérica menor de 1 000 μg/L; 2) concentraciones séricas normales de aminotransferasa de alanina; 3) ausencia de hepatomegalia, y 4) ausencia de ingesta excesiva de alcohol. Sin embargo, es necesario subrayar que la biopsia hepática es el único método fiable para demostrar o descartar la presencia de cirrosis hepática, que es el factor esencial que determina el pronóstico y riesgo de presentar carcinoma hepatocelular. La biopsia también permite efectuar un cálculo histoquímico del hierro hístico y medir la concentración hepática de hierro. El aumento de la densidad del hígado causado por los depósitos de hierro se puede demostrar mediante CT o MRI. Se obtiene una valoración retrospectiva de los depósitos corporales de hierro mediante una flebotomía semanal, que permite calcular la cantidad de hierro eliminado, antes que se agoten las reservas del mismo (1 ml de sangre = 0.5 mg de hierro, aproximadamente).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Detección sistemática de hemocromatosis

Después de establecer el diagnóstico de hemocromatosis hay que examinar y dar consejo a los miembros de la familia (cap. 58). En general, tanto los miembros asintomáticos como los sintomáticos muestran una mayor saturación de transferrina y una concentración elevada de ferritina sérica. Todos estos cambios tienen lugar incluso antes de que el depósito de hierro aumente llamativamente (fig. 336-1). A todos los parientes en primer grado de los pacientes con mutaciones C282Y y H63D se les deben realizar análisis genéticos y dar un consejo adecuado. En personas afectadas es importante confirmar o excluir la presencia de cirrosis, y empezar el tratamiento tan pronto como sea posible. Cuando están afectados los hijos de un individuo con hemocromatosis, lo más probable es que se trate de una forma homocigota-heterocigota.

La utilidad de la detección sistemática en la población para la hemocromatosis es objeto de controversia. La hemocromatosis cumple los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la población que debe analizarse sistemáticamente y, en principio, se podría realizar una prueba de DNA junto con otras pruebas neonatales. Sin embargo, dado que la sobrecarga de hierro no aparece hasta el segundo, tercero o cuarto decenio de la vida, y el grado de penetrancia es todavía incierto, en la actualidad se considera que el método más práctico es realizar la detección sistemática en función de la expresión fenotípica (fig. 336-3).

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16204164]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento de la hemocromatosis consiste en eliminar el exceso de hierro corporal y efectuar un tratamiento de soporte de los órganos lesionados. La forma óptima de eliminar el hierro consiste en la realización de flebotomías de 500 ml una o dos veces a la semana. Aunque al principio se produce una discreta disminución del hematócrito, hasta 35 ml/100 ml, este parámetro se estabiliza tras varias semanas. La saturación de transferrina del plasma permanece elevada hasta que se reducen los depósitos de hierro. En cambio, la concentración plasmática de ferritina disminuye progresivamente, lo que refleja disminución gradual de los depósitos orgánicos de hierro. Dado que una unidad de 500 ml de sangre contiene aproximadamente 200 a 250 mg de hierro y se deben eliminar casi 25 g de hierro, se requieren habitualmente flebotomías semanales durante uno o dos años. Cuando la saturación de transferrina y la concentración de ferritina se normalizan, la flebotomía se practica en los intervalos necesarios para mantener estos parámetros dentro de los límites normales. Cuando se acumula nuevamente el hierro, se producen de inmediato anomalías. Por lo regular, basta con una flebotomía trimestral para controlar el proceso.

Los agentes quelantes, como la desferoxamina, permiten eliminar, si se administran por vía parenteral, 10 a 20 mg de hierro/día, una fracción de lo que se moviliza con una flebotomía semanal. Por otra parte, la flebotomía es más económica, cómoda y segura para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los agentes quelantes están indicados cuando la anemia o la hipoproteinemia son muy graves e impiden la flebotomía. La infusión subcutánea de desferoxamina con una bomba portátil constituye un método de administración extraordinariamente eficaz.

Debe limitarse con energía la ingestión de alcohol porque incrementa el riesgo de cirrosis en caso de hemocromatosis hereditaria casi 10 veces. El tratamiento de la insuficiencia hepática, la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus no difiere del tratamiento convencional de estas enfermedades. La pérdida de la libido y los cambios de los caracteres sexuales secundarios se alivian parcialmente con testosterona parenteral o tratamiento con gonadotropinas (cap. 325).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

Las causas principales de muerte en pacientes no tratados son la insuficiencia cardíaca (30%), insuficiencia hepatocelular o hipertensión portal (25%) y carcinoma hepatocelular (30%).

La esperanza de vida mejora gracias a la eliminación de los depósitos de hierro y mantenimiento de estos depósitos en cifras casi normales. La supervivencia a cinco años aumenta con el tratamiento, desde 33 hasta 89%. Mediante las flebotomías repetidas se consigue una disminución de tamaño del bazo y del hígado, mejoran las pruebas de función hepática, se reduce la pigmentación cutánea y se corrige la insuficiencia cardíaca. La diabetes mejora aproximadamente en 40%, pero la eliminación del exceso de hierro no modifica el hipogonadismo ni la artropatía. La fibrosis hepática puede disminuir, pero la cirrosis es irreversible. La hepatopatía terminal se puede tratar mediante trasplante hepático ortotópico, pero los resultados no son buenos a menos que se corrijan en primer lugar los depósitos de hierro. El carcinoma hepatocelular es una secuela tardía de los pacientes que acuden con cirrosis. El aumento aparente de su incidencia en pacientes tratados se relaciona posiblemente con su mayor supervivencia. Esta complicación no ocurre si se trata la enfermedad en el estadio precirrótico, ya que la esperanza de vida de las personas homocigotas diagnosticadas y tratadas antes de la aparición de la cirrosis es normal.

Por ello, hay que destacar una vez más la importancia del estudio sistemático familiar y del tratamiento precoz. Las personas asintomáticas, diagnosticadas por estudios familiares, deben recibir tratamiento mediante flebotomías si los depósitos de hierro se elevan de forma moderada o grave. La cuantificación de los depósitos de hierro a intervalos adecuados es también importante, ya que permite evitar la mayor parte de las manifestaciones clínicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agradecimiento

El autor reconoce la contribución del Dr. Kurt J. Isselbacher a este capítulo en las ediciones previas del Harrison.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Beutler E et al: Penetrance of 845G → A (C282Y) *HFE* hereditary haemochromatosis mutation in the USA. Lancet 359:211, 2002 [PMID: 11812557]

Bridle KR et al: Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. Lancet 361:669, 2003 [PMID: 12606179]

Camaschella C et al: Juvenile and adult hemochromatosis are distinct genetic disorders. Eur J Hum Genet 5:371, 1997 [PMID: 9450181]

Edwards CQ et al: Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. N Engl J Med 318:1355, 1988 [PMID: 3367936]

Feder JN et al: A novel MHC class I–like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. Nat Genet 13:399, 1996 [PMID: 8696333]

Fleming RE, Sly WS: Mechanisms of iron accumulation in hereditary hemochromatosis. Annu Rev Physiol 64:663, 2002 [PMID: 11826284]

Fletcher LM et al: Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. Gastroenterology 122:281, 2002 [PMID: 11832443]

Guyader D et al: Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. Gastroenterology 115:929, 1998 [PMID: 9753496]

Ludwig K et al: Hemosiderosis in cirrhosis: A study of 447 native livers. Gastroenterology 112:882, 1997 [PMID: 9041250]

Neiderau C et al: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology, 110:1107, 1996

Nicolas G et al: Lack of hepcidin expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. Proc Natl Acad Sci USA 98:8780, 2001 [PMID: 11447267]

Olynyk JK et al: A population based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. N Engl J Med 341:718, 1999 [PMID: 10471457]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

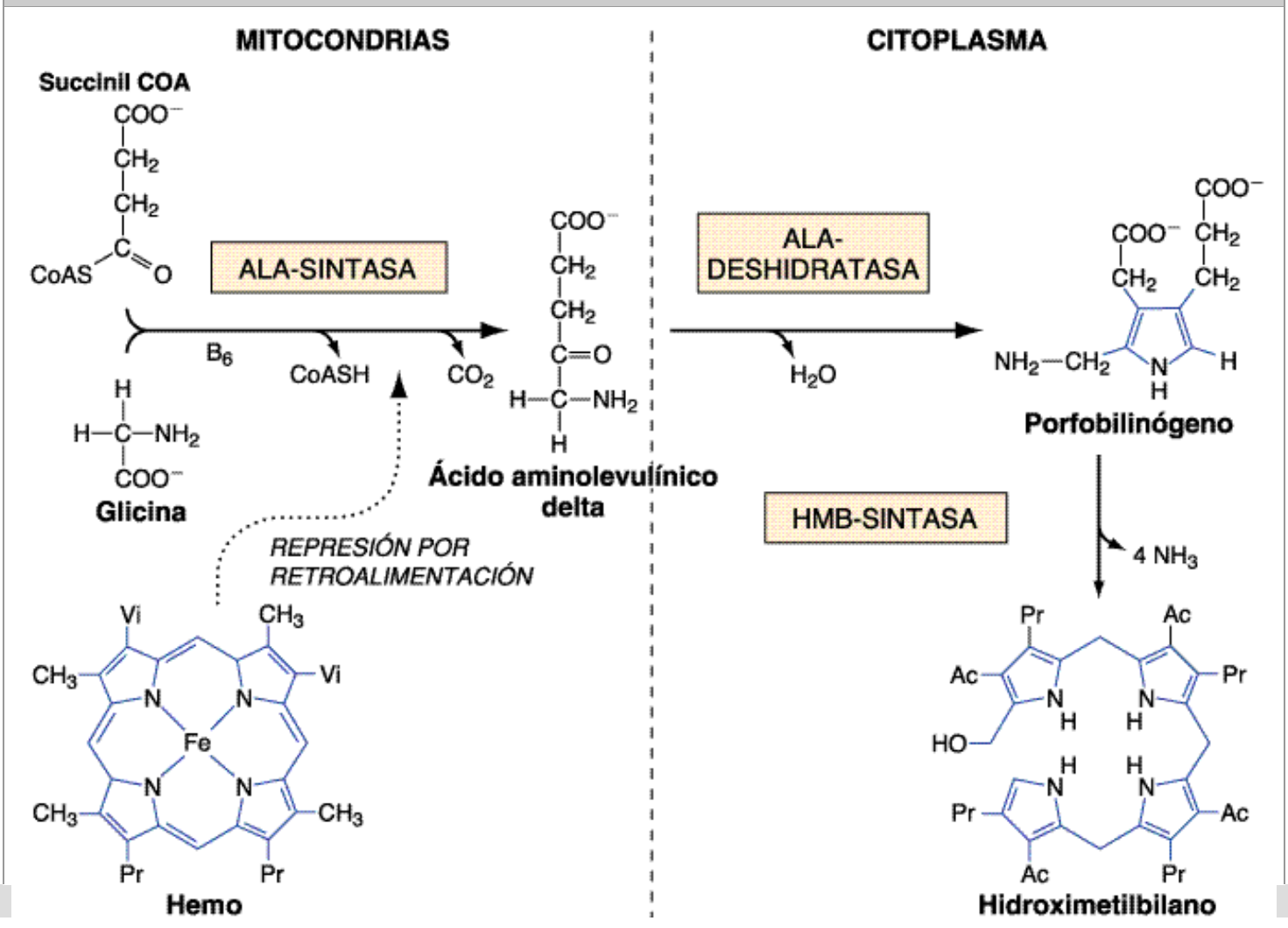
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

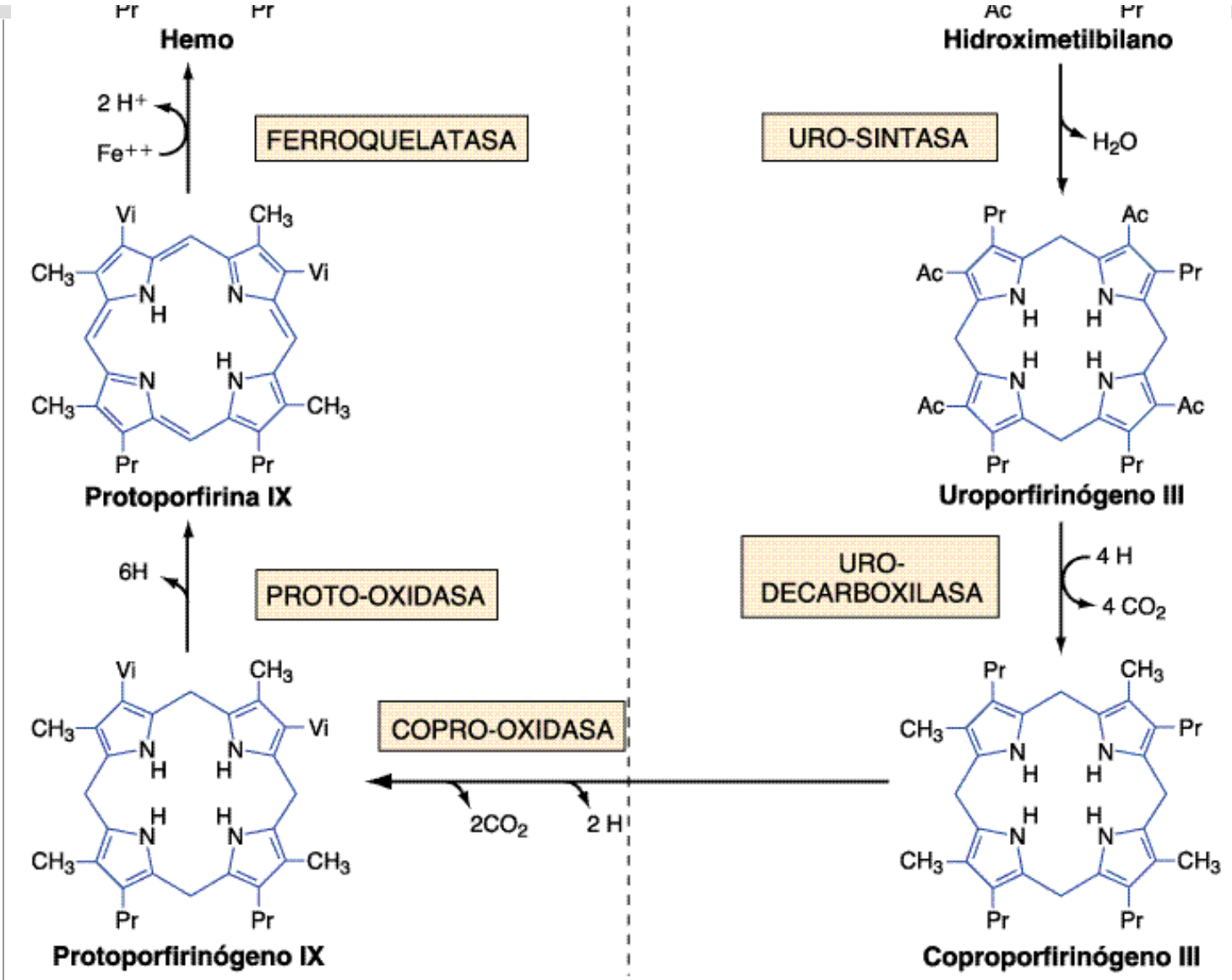
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Porfirias: introducción

Las porfirias son trastornos hereditarios de enzimas específicas que intervienen en la vía de la biosíntesis del hemo (fig. 337-1). Estos trastornos se clasifican como *hepáticos* o *eritropoyéticos* en función del lugar primario de sobreproducción y acumulación de la porfirina y de sus precursores (cuadros 337-1 y 337-2), aunque algunos presentan características superpuestas. Las manifestaciones principales de las porfirias hepáticas son las neurológicas, como dolor abdominal neuropático, neuropatías y trastornos mentales, mientras que las porfirias eritropoyéticas presentan de forma característica fotosensibilidad cutánea. No se conoce con exactitud el motivo de la afección neurológica en las porfirias hepáticas. La sensibilidad cutánea a la luz solar se debe al hecho de que la excitación del exceso de porfirinas en la piel por parte de los rayos ultravioleta de mayor longitud de onda provoca daño celular, cicatrices y deformidad. Las hormonas esteroideas, fármacos y nutrición influyen en la síntesis de las porfirinas y sus precursores, lo cual precipita o aumenta la gravedad de algunas porfirias. Así, las porfirias son enfermedades genéticas multifactoriales en las que interaccionan los factores ambientales, fisiológicos y genéticos para producir la enfermedad.

FIGURA 337-1.





Vía biosintética del hemo en el ser humano.

Cuadro 337-1. Clasificación de las porfirias humanas

Tipo de porfiria	Enzima deficitaria	Herencia[a]	Fotosensibilidad	Síntomas neuroviscerales
PORFIRIAS HEPÁTICAS				
Déficit de ALA-deshidratasa (ADP)	ALA-deshidratasa	AR	–	+
Porfiria aguda intermitente (AIP)	HMB-sintasa	AD	–	+
Porfiria cutánea tarda (PCT)	URO-descarboxilasa	AD	+++	–
Coproporfiria hereditaria (HCP)	COPRO-oxidasa	AD	+	+
Porfiria variegada (VP)	PROTO-oxidasa	AD	+	+
PORFIRIAS ERITROPOYÉTICAS				

Anemia sideroblástica ligada al cromosoma X (XLSA)	ALA-sintasa	XLR	–	–
Porfiria eritropoyética congénita (CEP)	URO-sintasa	AR	+ + +	–
Protoporfiria eritropoyética (EPP)	Ferroquelatasa	AD	+	–

[a] AR, autosómica recesiva; AD, autosómica dominante; XLR, recesiva ligada al cromosoma X (*X-linked recessive*).

Nota: ALA, ácido aminolevulínico delta; HMB, hidroximetilbilano; URO, uroporfirinógeno; COPRO, coproporfirinógeno; PROTO, protoporfirinógeno.

Cuadro 337-2. Metabolitos principales acumulados en las porfirias humanas

		Excreción de las porfirinas	
Tipos de porfiria	**Porfirinas eritrocíticas incrementadas**	**Orina**	**Heces**
PORFIRIAS HEPÁTICAS			
Deficiencia de ALA-deshidratasa (ADP)	Protoporfirinas Zn	ALA, coproporfirina III	—
Porfiria intermitente aguda (AIP)	—	ALA, PBG	—
Porfiria cutánea tarda (PCT)	—	Uroporfirina I, 7-carboxilato porfirina	Isocoproporfirina
Coproporfiria hereditaria (HCP)	—	ALA, PBG, coproporfirina III	Coproporfirina III
Porfiria variegada (VP)	—	ALA, PBG, coproporfirina III	Protoporfirina IX, 5-carboxilato porfirina
PORFIRIAS ERITROPOYÉTICAS			
Anemia sideroblástica ligada a X (XLSA)	—	—	—
Porfiria eritropoyética congénita (CEP)	Uroporfirina I	Uroporfirina I	Coproporfirina I, uroporfirina I
Protoporfiria eritropoyética (EPP)	Protoporfirina IX	—	Protoporfirina IX

Nota: ALA, ácido aminolevulínico delta; PBG, porfobilinógeno.

Muchos de los síntomas de las porfirias son inespecíficos, por lo que el diagnóstico suele retrasarse. Las pruebas de laboratorio pueden confirmar o excluir los diversos tipos de porfiria (cuadro 337-2). El ácido aminolevulínico (*aminolevulinic acid*, ALA) delta y el porfobilinógeno (PBG) en orina se cuantifican fácilmente con métodos químicos y los isómeros urinarios de la porfirina se pueden separar y cuantificar mediante cromatografía líquida de alta resolución. También es posible definir el perfil diagnóstico de los precursores acumulados y de las porfirinas de cada uno de los trastornos mediante extracción y cromatografía en capa fina de las porfirinas fecales. Sin embargo, para lograr un diagnóstico definitivo es necesario demostrar el déficit enzimático específico o el defecto genético. El aislamiento y caracterización de los cDNA que codifican varias de las enzimas de la biosíntesis del hemo han permitido definir las lesiones moleculares que causan cada porfiria específica. Los

análisis genéticos moleculares actualmente permiten obtener la identificación precisa de heterocigotos y el diagnóstico prenatal en las familias con mutaciones conocidas.

Biosíntesis del hemo

Las tres primeras y las tres últimas enzimas de la vía de la biosíntesis del hemo se encuentran en la mitocondria, mientras que las cuatro restantes están en el citoplasma (fig. 337-1). La primera enzima, la sintasa de aminolevulinato delta (sintasa de ALA o ALA-sintasa) cataliza la condensación de la glicina, activada por el fosfato de piridoxal y la succinil coenzima A, para formar ALA. En el hígado, esta enzima limitante de la velocidad de síntesis puede inducirse por diversos fármacos, esteroides y otros productos químicos. Las formas diferentes, eritroide y no eritroide (es decir, doméstica), de la sintasa de ALA están codificadas por genes distintos; los defectos de la forma eritroide causan anemia sideroblástica ligada al cromosoma X (*X-linked sideroblastic anemia*, XLSA).

La segunda enzima, la deshidratasa de aminolevulinato delta (deshidratasa de ALA o ALA-deshidratasa) cataliza la condensación de dos moléculas de ALA para formar porfobilinógeno (PBG). Cuatro moléculas de PBG se condensan para formar el uroporfirinógeno (URO) III tetrapirrólico mediante un proceso en dos pasos, catalizados por la sintasa de hidroximetilbilano (HMB) (conocida también como desaminasa de PBG o sintasa de uroporfirinógeno I [URO I-sintasa]) y la sintasa de uroporfirinógeno III. La sintasa de HMB (HMB-sintasa) cataliza la condensación completa de cuatro moléculas de PBG mediante una serie de desaminaciones, hasta formar el hidroximetilbilano (HMB) tetrapirrólico lineal. La sintasa de uroporfirinógeno III (URO-sintasa) cataliza la reorganización y formación rápida de un compuesto cíclico de HMB para dar origen a una forma fisiológica, asimétrica e isomérica de URO III porfirinógeno de octacarboxilato.

La quinta enzima de esta vía, la descarboxilasa de uroporfirinógeno (URO-descarboxilasa) cataliza la extracción secuencial de los cuatro grupos carboxílicos de las cadenas laterales de ácido acético en el uroporfirinógeno III, para formar coproporfirinógeno (COPRO) III, un porfirinógeno tetracarboxilado. Este compuesto penetra en las mitocondrias, donde la oxidasa de coproporfirinógeno (COPRO-oxidasa), que es la sexta enzima, cataliza la descarboxilación de dos de los cuatro grupos de ácido propiónico, para formar los dos grupos vinilo del protoporfirinógeno (PROTO) IX, un porfirinógeno dicarboxilado. A continuación, la oxidasa de protoporfirinógeno (PROTO-oxidasa) oxida el protoporfirinógeno IX en protoporfirina IX, mediante la extracción de seis átomos de hidrógeno. El producto de la reacción es una porfirina (forma oxidada), a diferencia de los intermediarios tetrapirrólicos precedentes, que son porfirinógenos (formas reducidas). El último paso es la inserción de un ion ferroso en una protoporfirina IX, para formar el hemo. Esta reacción está catalizada por la octava enzima de la vía, la ferroquelatasa (también conocida como sintasa de hemo o ferroliasa de protohemo).

Se han identificado en estos genes las mutaciones que causan las porfirias respectivas. Esto ha permitido contar en la actualidad con medios para el diagnóstico molecular de cada porfiria, lo que es importante en muchos casos en los que es difícil el diagnóstico por otros medios.

Regulación de la biosíntesis del hemo

Aproximadamente 85% del hemo se sintetiza en las células eritroides para proporcionar dicho grupo a la hemoglobina, y la mayor parte del hemo restante se sintetiza en el hígado, donde la vía de biosíntesis se encuentra controlada mediante retroalimentación negativa. El hemo "libre" en el hígado regula la síntesis y translocación mitocondrial de la forma doméstica de la ALA-sintasa. El hemo limita la síntesis del mRNA de la ALA-sintasa y también interfiere en el transporte de la enzima desde el citoplasma hacia las mitocondrias. La ALA-sintasa es susceptible de influencia por parte de los mismos productos químicos que inducen las enzimas del citocromo P450 en el retículo endoplásmico del hígado. Dado que la mayor parte del hemo sintetizado en el

hígado se utiliza para la síntesis de las enzimas del citocromo P450, la ALA-sintasa hepática y el citocromo P450 están regulados de forma coordinada.

Existen diversos mecanismos reguladores que controlan la síntesis del hemo para la hemoglobina. La ALA-sintasa eritroide específica codificada por el cromosoma X se expresa en concentraciones superiores a las de la enzima hepática, y un mecanismo de control eritroide específico regula el transporte de hierro al interior de las células eritroides. Durante la diferenciación eritroide aumenta la actividad de las enzimas de la biosíntesis del hemo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Porfirias hepáticas

El comienzo rápido de los síntomas neurológicos es característico de las porfirias hepáticas agudas. Durante un ataque agudo, los pacientes presentan concentraciones plasmáticas y urinarias notablemente elevadas de los precursores de las porfirinas ALA y PBG, que se originan en el hígado.

Porfiria por déficit de ALA-deshidratasa

Se trata de un trastorno autosómico recesivo infrecuente que se ha descrito en muy pocos pacientes. El comienzo y gravedad de la enfermedad son variables, probablemente en función del grado de actividad residual de la ALA-deshidratasa. Las manifestaciones clínicas abarcan dolor abdominal y neuropatía que dan la impresión de porfiria intermitente aguda ([*acute intermittent porphyria*, AIP]; véase más adelante en este capítulo). Los pacientes tienen concentraciones urinarias de ALA y coproporfirina elevadas. La actividad de ALA-deshidratasa en los eritrocitos es menor de 5% de lo normal. Debe pensarse en intoxicación con plomo y tirosinemia hereditaria (deficiencia de fumarilacetoacetasa) en el diagnóstico diferencial de la porfiria por deficiencia de ALA-deshidratasa, puesto que pueden inhibir a esta enzima. Los análisis de DNA revelan diversas mutaciones de sentido erróneo que dan por resultado sustituciones de aminoácidos en la ALA-deshidratasa. Los heterocigotos son clínicamente asintomáticos y no excretan cantidades incrementadas de ALA, pero se pueden identificar al demostrar niveles intermedios de actividad de ALA-deshidratasa eritrocítica o una mutación específica en el gen de esta enzima. No se ha logrado el diagnóstico prenatal de este trastorno, pero debe ser posible lograrlo al identificar la actividad de ALA deshidratasa, la mutación génica en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados, o ambas cosas. El tratamiento y prevención de las complicaciones neurológicas son los mismos que en otras porfirias agudas (véase más adelante en este capítulo).

Porfiria intermitente aguda

Esta porfiria hepática es una enfermedad autosómica dominante que se debe a la reducción a la mitad de la actividad de la HMB sintasa. La enfermedad se encuentra extendida por el mundo, pero es más frecuente en Escandinavia y en Gran Bretaña. El déficit enzimático se puede demostrar en gran parte de los heterocigotos, pero la expresión clínica de esta porfiria es muy variable. La activación de la enfermedad se relaciona con factores ambientales u hormonales, como fármacos, alimentación y hormonas esteroideas, que pueden desencadenar los síntomas de la enfermedad. Es posible prevenir los ataques si se evitan los factores desencadenantes.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16122419]

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los heterocigotos permanecen clínicamente asintomáticos (latentes) a menos que se encuentren expuestos a factores que aumentan la síntesis de porfirinas. Los esteroides gonadales endógenos y exógenos, fármacos porfirinógenos, ingestión de alcohol y una dieta baja en calorías, generalmente instaurada con el fin de perder peso, son los factores desencadenantes más frecuentes. En el cuadro 337-3 se enumeran los fármacos que se consideran dañinos en la AIP [y también en la coproporfiria hereditaria (*hereditary coproporphyria*, HCP) y la porfiria variegada (*variegate porphyria*, VP)], así como los fármacos y anestésicos que se consideran seguros. Aunque la lista disponible es mucho más amplia (Anderson et al., 2001), la información sobre muchos fármacos es incompleta. Los ataques también pueden estar desencadenados por infecciones o cirugía.

Cuadro 337-3. Grupos de fármacos innocuos y adversos en la AIP, HCP y VP

Adversos	Innocuos
Barbitúricos	Analgésicos narcóticos
Sulfamidas	Ácido acetilsalicílico
Meprobamato	Paracetamol (acetaminofén)
Glutetimida	Fenotiazinas
Metiprilona	Penicilina y derivados
Etclorvinol	Estreptomicina
Mefenitoína	Glucocorticoides
Succinamidas	Bromuros
Carbamazepina	Insulina
Ácido valproico	Atropina
Pirazolonas	
Griseofulvina	
Ergotamina	
Estrógenos y gestágenos sintéticos	
Danazol	
Alcohol	

Dado que los síntomas neuroviscerales rara vez se presentan antes de la pubertad y suelen ser inespecíficos, se necesita un elevado índice de sospecha para llegar al diagnóstico exacto. La enfermedad puede ser incapacitante, pero rara vez es letal. El dolor abdominal es el síntoma más frecuente y generalmente es continuo y mal localizado, aunque puede ser de tipo cólico. Es frecuente la aparición de íleo paralítico, distensión abdominal y reducción de los ruidos intestinales.

Sin embargo, puede existir aumento de los ruidos intestinales y diarrea. El dolor abdominal a la palpación, fiebre y leucocitosis suelen estar ausentes o ser leves, ya que los síntomas son más neurológicos que inflamatorios. Aparecen de forma característica náuseas, vómitos, estreñimiento, taquicardia, hipertensión, síntomas mentales, dolor en extremidades, cabeza, cuello y tórax, debilidad muscular, pérdida sensitiva, disuria y retención urinaria. La taquicardia, hipertensión, inquietud, temblores y diaforesis excesiva se deben a hiperactividad simpática.

La neuropatía periférica se debe a la degeneración axonal (más que a la desmielinización) y afecta fundamentalmente a las neuronas motoras. No todos los ataques se acompañan de neuropatía significativa; los síntomas abdominales suelen ser más llamativos. La neuropatía motora afecta inicialmente a los músculos proximales, sobre todo hombros y brazos. La evolución y grado de afección son variables. Los reflejos tendinosos profundos pueden ser normales o hiperactivos, pero suelen estar disminuidos o ausentes en la neuropatía avanzada. La debilidad motora puede ser asimétrica y focal y afectar a los nervios craneales. Son menos notables los trastornos sensitivos como las parestesias y pérdida de sensibilidad. Cuando se retrasan el diagnóstico y tratamiento puede producirse debilidad muscular progresiva, que conduce a parálisis respiratoria y bulbar y a la muerte. La muerte súbita puede producirse como consecuencia del exceso de actividad simpática y a las arritmias cardíacas.

Los síntomas mentales como ansiedad, insomnio, depresión, desorientación, alucinaciones y paranoia pueden acompañar a los ataques agudos. Las convulsiones pueden deberse a efectos neurológicos directos o a hiponatriemia. El tratamiento de las convulsiones es difícil, ya que casi todos los fármacos anticonvulsivos (excepto los bromuros) poseen al menos cierta capacidad para exacerbar la AIP (el clonazepam tiene menos probabilidades que la fenitoína o los barbitúricos). La hiponatriemia aparece como consecuencia de la afección hipotalámica y la secreción inadecuada de vasopresina, o por la pérdida de electrólitos causada por vómitos, diarrea, alimentación insuficiente o exceso de pérdidas renales de sodio. Pueden aparecer hipertensión persistente y alteración de la función renal. Cuando se resuelve un ataque abdominal, el dolor puede desaparecer en unas horas y la paresia mejora en el transcurso de varios días y puede seguir mejorando durante varios años.

Diagnóstico

Durante los ataques agudos las concentraciones plasmáticas y urinarias de ALA y PBG se encuentran elevadas. La eliminación urinaria de PBG suele ser de 220 a 880 µmol/día (50 a 200 mg/ día) [las cifras normales son de 0 a 18 µmol/día (0 a 4 mg/ día)] y la ALA en orina suele ser de 150 a 760 µmol/día (20 a 100 mg/día)] [las cifras normales son de 8 a 53 µmol/día (1 a 7 mg/ día)]. La eliminación de estos productos suele disminuir durante la mejoría clínica, en particular tras la infusión de hematina (véase más adelante en este capítulo). La presencia de una concentración urinaria normal de PBG excluye el diagnóstico de AIP como causa de los síntomas existentes. Las porfirinas fecales suelen ser normales o están mínimamente aumentadas en la AIP, a diferencia de la HCP y la VP. Gran parte de los heterocigotos asintomáticos ("latentes") con déficit de HMB-sintasa presentan eliminación urinaria normal de ALA y PBG. Por tanto, la medición de la HMB-

sintasa en los eritrocitos resulta útil para confirmar el diagnóstico y para la detección sistemática de los miembros asintomáticos de la familia.

El déficit enzimático se detecta en los eritrocitos de la mayoría de los casos de individuos heterocigotos con AIP (*AIP clásica*). Sin embargo, la actividad es mayor en los eritrocitos jóvenes y puede aumentar hasta cifras normales en un paciente con AIP que presente eritropoyesis aumentada como consecuencia de una enfermedad intercurrente. Sin embargo, existen pacientes con una forma infrecuente de AIP (*AIP eritroide o variante*) que presentan actividad enzimática eritrocítica normal y actividad deficiente en los tejidos no eritroides (véase más adelante en este capítulo). Las formas eritroide y doméstica de la HMB-sintasa están codificadas por un gen único, que tiene dos promotores. Uno codifica el mRNA para la forma doméstica de la enzima, que se encuentra en todos los tejidos, y el otro codifica el mRNA específico eritroide. Se han encontrado varias deleciones y más de 175 mutaciones concretas diferentes en la región codificadora del gen, en familias con AIP no relacionadas entre sí. Estas mutaciones modifican las propiedades cinéticas de las proteínas mutantes, su estabilidad, o ambas, o crean codones de terminación prematuros. Las mutaciones que causan variantes de la AIP eritroide con la mitad de la enzima normal en tejidos no eritroides, pero actividad normal en los eritrocitos, abarcan mutaciones puntuales en el codón de inicio de metionina (que impiden la traducción) y en el sitio de incorporación 5' donador del intrón 1 (que produce incorporación anormal de la transcripción HMB-sintasa) y una mutación en el promotor doméstico. El diagnóstico prenatal de un feto en riesgo se puede lograr con células amnióticas cultivadas o con vellosidades coriónicas.

Tratamiento

Durante los ataques agudos pueden ser necesarios los analgésicos narcóticos para el dolor abdominal y las fenotiazinas para las náuseas, vómitos, ansiedad e inquietud. El hidrato de cloral se puede administrar para el insomnio. Las benzodiazepinas en dosis bajas son seguras cuando se precisa un tranquilizante menor. Aunque la glucosa intravenosa (al menos 300 g/día) puede ser eficaz durante los ataques agudos de porfiria, puede resultar más conveniente administrar un régimen completo de nutrición parenteral cuando la alimentación oral no es posible durante un período prolongado. Sin embargo, el hemo intravenoso es más eficaz que la glucosa para reducir la eliminación del precursor de la porfirina y probablemente permite una recuperación más rápida. La respuesta al tratamiento con hemo es menor si éste se retrasa. Por tanto, se pueden administrar por vía intravenosa de 3 a 4 mg de hemo en forma de hematina (Laboratorios Abbott), hemalbúmina o hemo arginato (Leiras Oy, Turku, Finlandia) a diario, durante cuatro días y empezando lo antes posible tras la aparición de un ataque. El hemo arginato y la hemalbúmina son estables químicamente y tienen menos probabilidad que la hematina de causar flebitis o ejercer un efecto anticoagulante. La velocidad de recuperación tras un ataque agudo depende del grado de daño neuronal y puede ser rápida (uno o dos días) si se instaura un tratamiento precoz. La recuperación de la neuropatía motora grave se puede prolongar durante meses o años. Identificar y evitar los factores desencadenantes puede favorecer la recuperación de un ataque y evitar ataques

futuros. Los factores que pueden contribuir a un episodio sintomático son múltiples. En algunas mujeres se presentan ataques cíclicos frecuentes y limitados, que se pueden evitar mediante la administración de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (esta indicación no ha sido autorizada por la Food and Drug Administration, de Estados Unidos).

Porfiria cutánea tardía (PCT)

La más frecuente de las porfirias puede ser esporádica (tipo I) o familiar (tipos II y III) y también se puede presentar tras la exposición a los hidrocarburos halogenados aromáticos. En todos los tipos de PCT existe un déficit de URO-descarboxilasa hepática. En la PCT tipo I la actividad de la URO-descarboxilasa es normal en los eritrocitos. En la PCT tipo II, el déficit de la enzima en los eritrocitos y otros tejidos se hereda de forma autosómica dominante. En la PCT tipo III, el déficit hereditario de la enzima se limita al hígado. La exposición de personas normales a una serie de hidrocarburos halogenados aromáticos puede ocasionar un déficit de URO-descarboxilasa hepática y un patrón de porfirinas similar al de la PCT. La porfiria hepatoeritropoyética (*hepatoerythropoietic porphyria*, HEP) es una forma autosómica recesiva debida al marcado déficit generalizado de actividad de la URO-descarboxilasa.

Manifestaciones clínicas

La fotosensibilidad cutánea es el síntoma clínico principal. No se observan síntomas neurológicos. Se presentan vesículas y ampollas llenas de líquido sobre las zonas expuestas al sol, como cara, dorso de las manos y pies, antebrazos y piernas. La piel de estas zonas es friable y un traumatismo poco importante puede llevar a la formación de ampollas. La aparición de pequeñas placas blancas, conocidas como *milios*, puede preceder o seguir a la formación de las vesículas. Las ampollas y piel denudada curan lentamente y son susceptibles a las infecciones. Otros síntomas son hipertricosis e hiperpigmentación, especialmente en la cara, y engrosamiento, cicatrización y calcificación, que se asemejan a trastornos cutáneos de la esclerosis generalizada.

Diversos factores contribuyen a la aparición del déficit de URO-descarboxilasa hepática, como el exceso de alcohol, hierro y estrógenos. La importancia del exceso de hierro hepático como factor precipitante queda remarcada por el hallazgo de que la incidencia de las mutaciones comunes que causan la hemocromatosis, *HFE* C282Y y H63D, es más alta en pacientes con PCT tipos I y II (cap. 336). La PCT también puede estar inducida por diversos productos químicos. Por ejemplo, en el este de Turquía se produjo una epidemia en 1950 como consecuencia del consumo de trigo tratado con hexaclorobenceno, un fungicida. Se han presentado algunos casos de PCT en seres humanos tras la exposición a otros productos químicos, como di- y triclorofenoles y 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-(*p*)-dioxina (TCDD, dioxina). Los pacientes con PCT presentan de forma característica daño hepático y se encuentran en situación de riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular. Estos carcinomas no sintetizan porfirinas.

La porfiria hepatoeritropoyética (HEP) es similar a la porfiria eritropoyética congénita (*congenital erythropoietic porphyria*, CEP) y generalmente se presenta con lesiones cutáneas ampollosas,

hipertricosis, cicatrización y orina roja en la lactancia o la niñez.

Diagnóstico

Las porfirinas se encuentran aumentadas en el hígado, plasma, orina y heces. El ALA urinario puede estar discretamente elevado, pero el PBG es normal. Las porfirinas urinarias son fundamentalmente uroporfirina y 7-carboxilato porfirina, junto con cantidades menores de coproporfirina y de 5- y 6-carboxilato porfirinas. Las porfirinas plasmáticas también se encuentran elevadas, de acuerdo con un patrón semejante al urinario. Las isocoproporfirinas fecales se encuentran aumentadas y en ocasiones también lo están en el plasma y la orina. El hallazgo de isocoproporfirinas aumentadas permite diagnosticar un déficit de URO-descarboxilasa hepática.

La PCT de tipo II y la HEP se pueden diferenciar de los tipos I y III mediante el hallazgo de una actividad reducida de URO-descarboxilasa en los eritrocitos. La actividad de la URO-descarboxilasa hepática, eritrocítica y en cultivo de fibroblastos cutáneos en la PCT de tipo II es aproximadamente 50% de la normal en pacientes con afección clínica y en los miembros de la familia con enfermedad latente. En la HEP, la actividad de la URO-descarboxilasa es muy deficiente, con valores que son de 3 a 10% de la normal. Se han identificado más de 50 mutaciones puntuales en la región codificante del gen de la *URO-descarboxilasa* en los pacientes no relacionados con PCT de tipo II y HEP. El exceso de hierro hepático contribuye a la aparición de los tipos esporádico y familiar de la PCT. Como se ha señalado antes, la herencia conjunta de las mutaciones *HFE* que producen la hemocromatosis incrementa la susceptibilidad a los factores precipitantes de la PCT. En las formas familiares (tipos II y III), el hierro inhibe la enzima residual normal, de manera que la actividad enzimática en el hígado es menor del 50% de la normal. En la PCT tipo I, el descenso de actividad de la URO-descarboxilasa hepática no se acompaña de descenso en la concentración de la proteína enzimática, lo que indica que la enzima está presente en una forma inactivada y la actividad de la URO-descarboxilasa hepática aumenta gradualmente tras la remisión inducida por la flebotomía.

Tratamiento

Es necesario evitar el alcohol, estrógenos, complementos de hierro, si es posible, y los fármacos que contribuyen al empeoramiento de la enfermedad, aunque ello no siempre conduce a mejoría. Casi siempre se puede lograr una respuesta completa mediante flebotomías repetidas, para reducir el hierro hepático. Se puede eliminar una unidad de sangre (450 ml) cada una o dos semanas. Dado que la sobrecarga de hierro no suele ser elevada, puede producirse la remisión sólo después de cinco o seis flebotomías. La concentración de hemoglobina o el hematócrito y la ferritina plasmática se deben medir de forma continuada, para evitar la aparición de déficit de hierro y anemia. Tras la remisión, las flebotomías no son necesarias si la concentración de ferritina vuelve a cifras normales. Las recidivas se tratan con éxito mediante flebotomías adicionales.

La PCT se puede tratar también con cloroquina o hidroxicloroquina. Ambas forman complejos con las porfirinas en exceso y favorecen su eliminación. Se deben administrar dosis bajas (p. ej., 125 mg de fosfato de cloroquina dos veces por semana), ya que las dosis estándar pueden inducir

aumento transitorio, y en ocasiones importante de la fotosensibilidad y el daño hepatocelular. Puede ser recomendable el uso de técnicas de imagen para excluir la complicación de un carcinoma hepatocelular. El tratamiento de la PCT en pacientes con nefropatía en fase terminal se facilita mediante la administración de eritropoyetina.

Coproporfiria hereditaria (HCP)

Esta porfiria hepática se debe a que la actividad de la COPRO-oxidasa es la mitad de lo normal y se hereda como rasgo autosómico dominante. En ocasiones aparece fotosensibilidad. Se han observado algunos casos de HCP homocigota.

Manifestaciones clínicas

La HCP se ve influida por los mismos factores que ocasionan los ataques en la AIP. La enfermedad se encuentra latente antes de la pubertad y los síntomas son más frecuentes en las mujeres. Los síntomas neuroviscerales y otras manifestaciones clínicas son prácticamente idénticos a los de la AIP. La fotosensibilidad puede parecerse a la de la PCT y la VP. Las lesiones cutáneas pueden iniciarse en la infancia en los casos homocigotos raros.

Diagnóstico

La coproporfirina se encuentra notablemente aumentada en la orina y las heces mientras la enfermedad es sintomática y, en ocasiones, cuando no existen síntomas. El ALA y el PBG urinarios se encuentran aumentados durante los ataques agudos, pero pueden normalizarse cuando los síntomas desaparecen. Aunque el diagnóstico se puede confirmar con la medición de la actividad de la COPRO-oxidasa, estas mediciones no están fácilmente disponibles y se necesitan células distintas de los eritrocitos. Como se ha clonado el gen de *COPRO-oxidasa* y se han identificado más de 30 mutaciones, dos terceras partes de las cuales son de sentido erróneo, en pacientes no emparentados, se dispone también del diagnóstico de los sujetos sospechosos mediante ácido desoxirribonucleico.

Tratamiento

Los síntomas neurológicos se tratan igual que en la AIP (véase anteriormente en este capítulo). La flebotomía y la cloroquina no son eficaces en los pacientes con lesiones cutáneas.

Porfiria variegada

Esta porfiria hepática se debe al déficit de la actividad de PROTO-oxidasa. Se hereda como rasgo autosómico dominante y se puede presentar con síntomas neurológicos, fotosensibilidad, o ambos.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas neuroviscerales se presentan después de la pubertad y resultan imposibles de diferenciar de los de la AIP o la HCP (véase anteriormente en este capítulo). Los ataques son provocados por los mismos fármacos, hormonas esteroideas y factores nutricionales que en la AIP. Los síntomas cutáneos son más frecuentes que en la HCP pero generalmente aparecen con

independencia de los síntomas neuroviscerales. Dado que resulta imposible diferenciar las lesiones cutáneas de la porfiria variegada (*variegate porphyria*, VP), la HCP y la PCT mediante la exploración o la biopsia, estas enfermedades se deben diagnosticar con la determinación de las porfirinas y sus precursores en sangre, orina y heces.

La VP es especialmente frecuente en Sudáfrica, donde tres de cada 1 000 personas de raza blanca presentan dicho trastorno. La mayoría son descendientes de una pareja emigrada desde Holanda a Sudáfrica en 1688. Se ha descrito una VP homocigota, en la que existen fotosensibilidad, síntomas neurológicos y trastornos del desarrollo, como retraso del crecimiento durante la lactancia y la niñez. Todos los casos presentan concentraciones de cinc protoporfirina en los eritrocitos, un hallazgo característico en todas las porfirias homocigotas descritas hasta ahora.

La *porfiria doble*, que consiste en la aparición simultánea de VP y PCT familiar, se ha descrito en varias familias. La *porfiria Chester* se describió en una familia numerosa de Gran Bretaña, cuyos miembros presentaban ataques agudos de porfiria y signos de déficit tanto de PROTO-oxidasa como de HMB-sintasa. No hubo fotosensibilidad. No está claro si esta porfiria es una variante de la VP o de la porfiria intermitente aguda.

Diagnóstico

Cuando la VP es sintomática, la protoporfirina y la coproporfirina fecales se encuentran aumentadas, así como la coproporfirina urinaria. El ALA y el PBG en orina se encuentran aumentados durante los ataques agudos. Las porfirinas plasmáticas están incrementadas, sobre todo cuando existen lesiones cutáneas. La VP se puede diferenciar fácilmente del resto de las porfirias mediante el estudio del espectro de emisión de fluorescencia de las porfirinas plasmáticas, a pH neutro. Este método resulta especialmente útil para diferenciar la VP de la porfiria cutánea tardía.

Los estudios de actividad de la PROTO-oxidasa en los cultivos de fibroblastos o linfocitos no se encuentran fácilmente disponibles. Se pueden diagnosticar algunos casos latentes de VP con la medición de las porfirinas fecales en los familiares de pacientes con VP. Se han identificado cerca de 90 mutaciones en el gen de *PROTO-oxidasa*; 52% son de sentido erróneo y 30% son deleciones pequeñas o inserciones.

Tratamiento

Los ataques agudos se tratan con hematina, como en la AIP. Aparte de evitar la exposición al sol, existen pocas medidas eficaces para tratar las lesiones cutáneas. No resultan útiles los carotenos beta, la flebotomía ni la cloroquina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Porfirias eritropoyéticas

En las porfirias eritropoyéticas, las porfirinas de los eritrocitos de la médula ósea y del plasma, que se encuentran elevadas, se depositan en la piel y producen fotosensibilidad cutánea.

Anemia sideroblástica ligada al cromosoma x (XLSA)

La anemia aparece como consecuencia del déficit de actividad de la forma eritroide de la ALA-sintasa y se asocia con eritropoyesis ineficaz, debilidad y palidez.

Manifestaciones clínicas

Característicamente, los varones con XLSA presentan anemia hemolítica resistente al tratamiento, palidez y debilidad durante la lactancia. Muestran hiperesplenismo secundario, sobrecarga de hierro y la posibilidad de presentar hemosiderosis. La gravedad de estos síntomas depende del grado de actividad residual de la ALA-sintasa eritroide y de la respuesta de la mutación específica a los complementos con piridoxal 5'-fosfato (véase más adelante). La extensión de sangre periférica muestra una anemia microcítica e hipocrómica con notable anisocitosis, poiquilocitosis y policromasia; los leucocitos y las plaquetas son normales. El contenido de hemoglobina se encuentra reducido, así como el volumen corpuscular medio y la hemoglobina corpuscular media. Recientemente se han descrito pacientes con enfermedad más leve y de comienzo más tardío.

Diagnóstico

La exploración de la médula ósea muestra hipercelularidad, con desviación a la izquierda y eritropoyesis megaloblástica con maduración anormal. Se observa una serie de formas sideroblásticas que se tiñen con azul de Prusia. Los precursores de las porfirinas urinarias, así como las porfirinas fecales y urinarias, son normales. La concentración de ALA-sintasa eritroide se encuentra disminuida en la médula ósea, aunque resulta difícil medirla en presencia de la enzima doméstica normal. El diagnóstico definitivo requiere la demostración de mutaciones específicas en el gen de la *ALA-sintasa eritroide*.

Tratamiento

La anemia grave puede responder a complementos de piridoxina. Este cofactor resulta esencial para la actividad de la ALA-sintasa y en varios pacientes que han respondido se han encontrado mutaciones en el lugar de unión a la piridoxina en la enzima. El tratamiento complementario con el cofactor puede obviar la necesidad de transfusiones periódicas o reducir su frecuencia. Los

pacientes que no responden pueden depender de las transfusiones y precisan tratamiento con quelantes.

Porfiria eritropoyética congénita

Esta porfiria autosómica recesiva, conocida también como *enfermedad de Gunther*, se debe al intenso déficit de actividad de la URO-sintasa y se asocia con anemia hemolítica y lesiones cutáneas. La porfiria eritropoyética congénita (*congenital erythropoietic porphyria*, CEP) se caracteriza por la acumulación de los isómeros de tipo I de uroporfirina y coproporfirina.

Manifestaciones clínicas

La fotosensibilidad cutánea suele ser intensa y comienza al inicio de la lactancia. La piel de las zonas expuestas al sol es friable. Las ampollas y vesículas tienden a romperse e infectarse. Son característicos el engrosamiento de la piel, hipopigmentación e hiperpigmentación locales, y la hipertricosis de la cara y las extremidades. La infección secundaria de las lesiones cutáneas puede producir desfiguración de la cara y manos. Las porfirinas se depositan en los dientes y huesos. Como consecuencia, los dientes son de color marrón rojizo y fluorescentes ante la exposición a la luz ultravioleta de longitud de onda larga. La hemólisis se debe probablemente a incremento notable de las porfirinas eritrocíticas y causa esplenomegalia. Existe una forma más leve de la enfermedad, que se presenta en la edad adulta.

Diagnóstico

Se acumulan uroporfirina y coproporfirina (sobre todo el isómero I) en la médula ósea, eritrocitos, plasma, orina y heces. El diagnóstico se debe confirmar mediante la demostración de un déficit notable de actividad de la URO-sintasa. La enfermedad se puede detectar en la vida intrauterina al medir las porfirinas en el líquido amniótico y la actividad de la URO-sintasa en las células amnióticas o vellosidades coriónicas en cultivo. Los análisis moleculares de los alelos mutantes han revelado múltiples mutaciones diferentes, entre ellas cuatro en el promotor eritroide específico recién descubierto del gen de *URO-sintasa.*

Tratamiento

Las transfusiones de sangre capaces de suprimir la eritropoyesis parecen ser la forma de tratamiento más eficaz, aunque presentan la complicación de la sobrecarga de hierro. La esplenectomía puede reducir la hemólisis y disminuye la necesidad de transfusiones. Es importante evitar la exposición al sol y traumatismos menores sobre la piel. Los carotenos beta pueden tener alguna utilidad. Las infecciones bacterianas sobreañadidas se deben tratar en forma precoz. Recientemente, el trasplante de médula ósea ha resultado eficaz en varios niños dependientes de las transfusiones, aportando la justificación para la geneterapia de células madre pluripotenciales.

Protoporfiria eritropoyética

Esta enfermedad se debe al déficit parcial de ferroquelatasa y se hereda como un rasgo autosómico

dominante. La protoporfirina se acumula en las células eritroides y plasma, y se elimina en la bilis y heces. La protoporfiria eritropoyética (*erythropoietic protoporphyria*, EPP) es la porfiria eritropoyética más frecuente y, después de la PCT, la segunda porfiria más frecuente.

Manifestaciones clínicas

La fotosensibilidad cutánea suele comenzar durante la infancia. Los síntomas cutáneos de la EPP difieren de los de otras porfirias. Las lesiones vesiculares son poco frecuentes. Pocos minutos después de la exposición al sol aparecen enrojecimiento, hinchazón, sensación urente y prurito, que se asemejan al angioedema. Los síntomas pueden parecer desproporcionados en relación con las lesiones cutáneas visibles. Las vesículas y ampollas se encuentran ausentes o son escasas y se presentan sólo en 10% de los casos. Las lesiones cutáneas crónicas comprenden liquenificación, seudovesículas curtidas, engrosamiento labial y cambios en las uñas. Es rara la cicatrización intensa, así como los trastornos de pigmentación, friabilidad e hirsutismo.

La principal fuente de protoporfirinas en exceso son los reticulocitos de la médula ósea. La protoporfirina eritrocítica se encuentra libre (no forma complejos con el cinc) y se une fundamentalmente a la hemoglobina. La protoporfirina plasmática se une a la albúmina. La hemólisis y anemia suelen estar ausentes o son leves.

La función hepática suele ser normal. Sin embargo, en algunos pacientes la acumulación de protoporfirinas da lugar a hepatopatía crónica, que puede evolucionar a insuficiencia hepática y muerte. Las complicaciones hepáticas pueden estar precedidas por concentraciones crecientes de protoporfirina eritrocítica y plasmática, y probablemente se deben, en parte, a la acumulación de protoporfirinas en el hígado. La protoporfirina es insoluble, forma estructuras cristalinas en los hepatocitos y reduce el flujo de bilis hepática. Algunos pacientes presentan cálculos biliares mixtos, al menos en parte, por protoporfirina.

Algunos heterocigotos obligados se encuentran asintomáticos y presentan escaso o nulo aumento de las protoporfirinas eritrocíticas. Por tanto, en esta enfermedad existen variedades fenotípicas.

Diagnóstico

Las concentraciones de protoporfirina se encuentran aumentadas en la médula ósea, eritrocitos circulantes, plasma, bilis y heces. La porfirina y sus precursores en orina son normales. Se puede demostrar la disminución de actividad de la ferroquelatasa en cultivos de linfocitos o fibroblastos. Es posible el diagnóstico mediante DNA por análisis de las mutaciones, y se han identificado múltiples mutaciones de sentido erróneo y sin sentido en el gen de *ferroquelatasa.*

Tratamiento

El caroteno beta oral (120 a 180 mg/día) mejora la tolerancia al sol en muchos pacientes. El ajuste de la dosis puede ser necesario para mantener la concentración plasmática de carotenos en el intervalo recomendado de 10 a 15 µmol/L (600 a 800 µg/100 ml). El único efecto secundario es la pigmentación ligera de la piel causada por la carotenemia. Los efectos beneficiosos de los carotenos

beta incluyen la supresión del oxígeno singlete o los radicales libres. Por desgracia, este fármaco parece ser menos eficaz en otro tipo de porfirias, asociadas con fotosensibilidad.

El tratamiento de las complicaciones hepáticas resulta difícil. Sin embargo, la colestiramina y otros absorbentes de las porfirinas, como el carbón activado, pueden interrumpir la circulación enterohepática de la protoporfirina y promover su excreción fecal, lo que produce cierta mejoría. La esplenectomía puede resultar útil cuando la enfermedad se acompaña de hemólisis y esplenomegalia significativa. Es necesario evitar la restricción calórica y los fármacos o preparados hormonales capaces de inducir la vía del hemo en el hígado, o de alterar la función excretora hepática. Se debe tratar o prevenir el déficit de hierro. Las transfusiones o el tratamiento intravenoso con hemo pueden suprimir la producción de protoporfirina eritroide y hepática y algunas veces son beneficiosas. Se han llevado a cabo trasplantes de hígado en algunos pacientes con complicaciones graves.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Anderson KE et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, p 2991

Bonkovsky HL, Barnard GF: Diagnosis of porphyric syndromes: A practical approach in the era of molecular biology. Semin Liver Dis 18:57, 1998 [PMID: 9516679]

Desnick RJ, Astrin KH: Congenital erythropoietic porphyria: Advances in pathogenesis and treatment. Br J Hematol 117:779, 2002 [PMID: 12060112]

Desnick RJ, Astrin KH et al: Inherited porphyrias, in *Principles and Practice of Medical Genetics*, 4th ed, Rimoin et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2002, p. 2586

Gross U et al: Erythropoietic and hepatic porphyria. J Inherit Metab Dis 23:641, 2002

Lambrect RW, Bonkovsky HL: Hemachromatosis and porphyria. Semin Gastrointest Dis 13:109, 2002

May A, Bishop DF: The molecular biology and pyridoxine responsiveness of X-linked sideroblastic anaemia. Haematologica 83:56, 1998 [PMID: 9542324]

Sarkany RPE: The management of porphyria cutanea tarda. Clin Exp Dermatol 26:225, 2001 [PMID: 11422163]

Solis C et al: Uroporphyrinogen III synthase erythroid promoter mutations in adjacent GATA1 and CP2 elements cause congenital erythropoietic porphyria. J Clin Invest 107:753, 2001 [PMID: 11254675]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas: introducción

Las purinas (adenina y guanina) y las pirimidinas (citosina, timina, uracilo) tienen funciones esenciales en la replicación del material genético, transcripción génica, síntesis de proteínas y metabolismo celular. Los trastornos que implican anomalías en el metabolismo de los nucleótidos comprenden desde enfermedades relativamente frecuentes, como gota hiperuricemia, en las que existe incremento de la producción o alteración de la eliminación de un producto final del metabolismo de las purinas, el ácido úrico, hasta deficiencias enzimáticas raras que afectan a la síntesis o degradación de las purinas y las pirimidinas. El mejor conocimiento de estas vías bioquímicas ha conducido, en algunos casos, a establecer formas específicas de tratamiento, como el empleo del alopurinol para reducir la producción de ácido úrico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Metabolismo del ácido úrico

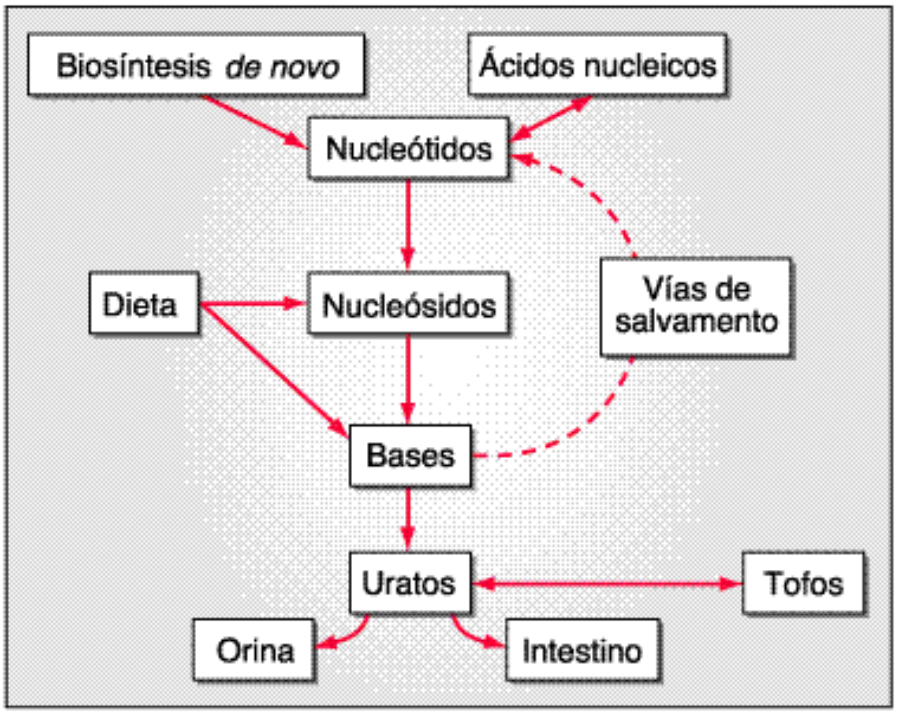
El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas en el ser humano. Se trata de un ácido débil, con pK_as de 5.75 y 10.3. Los uratos, la forma ionizada del ácido úrico, predominan en el plasma, líquido extracelular y líquido sinovial, de manera que aproximadamente 98% de los mismos se encuentra en forma de urato monosódico, a un pH de 7.4. El urato monosódico es fácilmente dializable del plasma. La unión de los uratos a las proteínas plasmáticas tiene escaso significado fisiológico.

El plasma se satura con urato monosódico a una concentración de 415 μmol/L (6.8 mg/100 ml) a 37°C. Por tanto, a concentraciones superiores, el plasma se encuentra sobresaturado y existe la posibilidad de precipitación de cristales de urato. Sin embargo, la precipitación a veces no se produce ni siquiera ante concentraciones plasmáticas de urato de hasta 4 800 μmol/L (80 mg/100 ml), quizá por la presencia de sustancias solubilizadoras en el plasma.

El ácido úrico es más soluble en la orina que en el agua, probablemente por la presencia de urea, proteínas y mucopolisacáridos. El pH de la orina influye notablemente en su solubilidad. En presencia de un pH de 5.0 la orina se satura con ácido úrico a concentraciones situadas entre 360 y 900 μmol/L (6 a 15 mg/100 ml). A un pH de 7.0, la saturación se alcanza con concentraciones entre 9 480 y 12000 μmol/L (158 y 200 mg/100 ml). Las formas ionizadas del ácido úrico en orina comprenden uratos monosódico y disódico, urato potásico, urato amónico y urato cálcico.

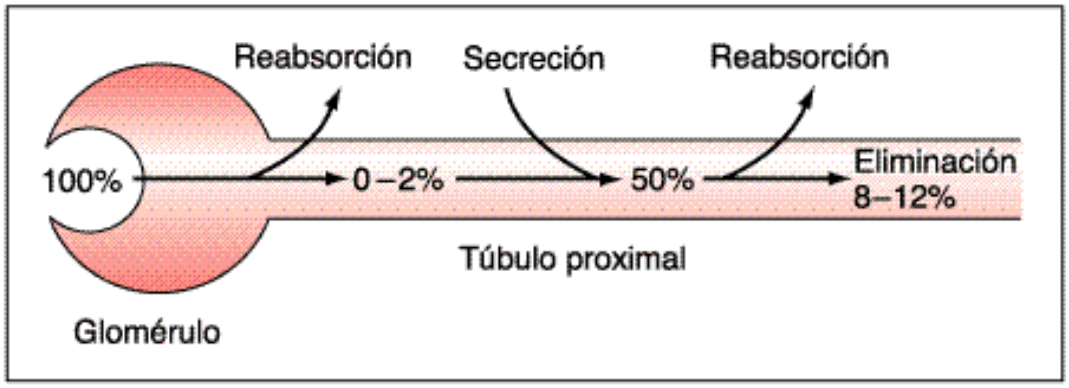
Aunque la síntesis de los nucleótidos de purina y su degradación tienen lugar en todos los tejidos, el urato sólo se sintetiza en los tejidos que contienen xantinooxidasa, sobre todo el hígado y el intestino delgado. La síntesis de uratos varía en función del contenido de purinas del alimento y de las velocidades de biosíntesis, degradación y salvamento de purinas (fig. 338-1). En condiciones normales, entre dos terceras y tres cuartas partes del urato se eliminan a través de los riñones, y gran parte del urato restante lo hace a través del intestino. Para el control renal del ácido úrico en el ser humano se ha propuesto un modelo de cuatro componentes: 1) filtración glomerular, 2) reabsorción tubular, 3) secreción y 4) reabsorción postsecretora (fig. 338-2). Aproximadamente de 8 a 12% del urato filtrado por el glomérulo se elimina en la orina en forma de ácido úrico. Tras la filtración, de 98 a 100% del urato se reabsorbe; aproximadamente la mitad del urato reabsorbido se secreta de nuevo en el túbulo proximal, donde cerca de 40% se reabsorbe de nuevo.

FIGURA 338-1.



La cantidad corporal total de uratos es el resultado neto entre la síntesis y eliminación de uratos. La síntesis de uratos se ve influida por la ingestión de purinas en la dieta y velocidades de biosíntesis *de novo* de las purinas a partir de precursores no purínicos, del recambio de los ácidos nucleicos y del salvamento por acción de la fosforribosiltransferasa. El urato sintetizado en condiciones normales se elimina por vía intestinal y urinaria. La hiperuricemia puede aparecer como consecuencia del aumento de la síntesis, de la disminución de la eliminación, o ambos mecanismos combinados. En presencia de hiperuricemia, los uratos pueden precipitarse y depositarse en los tejidos en forma de tofos.

FIGURA 338-2.



Esquema del control del ácido úrico en el riñón. Los componentes se muestran como porcentaje de la filtración de uratos.

La concentración plasmática de urato varía en función de la edad y sexo. La mayoría de los niños presenta una concentración entre 180 y 240 μmol/L (3.0 a 4.0 mg/100 ml). La concentración aumenta durante la pubertad en los varones, pero en las mujeres permanece baja, hasta la menopausia. Las concentraciones plasmáticas medias de urato en varones adultos y mujeres

premenopáusicas son de 415 y 360 µmol/L (6.8 y 6.0 mg/100 ml), respectivamente. Después de la menopausia, las concentraciones en mujeres se elevan hasta alcanzar aproximadamente las de los varones. En adultos, las concentraciones se elevan de forma estable con el tiempo y varían en función de la talla, peso corporal, tensión arterial, función renal y consumo de alcohol.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hiperuricemia

La hiperuricemia puede producirse por aumento de la producción de ácido úrico, por descenso en su eliminación, o por una combinación de ambos procesos. La hiperuricemia mantenida predispone a algunas personas a presentar manifestaciones clínicas como artritis gotosa (cap. 313), urolitiasis y disfunción renal (véase más adelante en este capítulo).

La hiperuricemia se puede definir como una concentración plasmática (o sérica) de urato mayor de 420 μmol/L (7.0 mg/100 ml). El riesgo de artritis gotosa o urolitiasis aumenta a altas concentraciones de urato y crece de forma proporcional a medida que dicha cifra se eleva. La hiperuricemia presenta una prevalencia entre 2.0 y 13.2% en los adultos en régimen ambulatorio y algo mayor en pacientes hospitalizados.

Causas de hiperuricemia

La hiperuricemia se puede clasificar como primaria o secundaria, dependiendo de si la causa es innata o el resultado de un trastorno adquirido. Sin embargo, resulta útil clasificar la hiperuricemia en relación con la fisiopatología subyacente; es decir, según se deba a aumento de la síntesis, reducción de la eliminación, o combinación de ambas (fig. 338-1 y cuadro 338-1).

Cuadro 338-1. Clasificación de la hiperuricemia por su fisiopatología

SOBREPRODUCCIÓN DE URATOS		
Idiopática primaria	Enfermedades mieloproliferativas	Rabdomiólisis
Déficit de HPRT	Policitemia vera	Ejercicio
Sobreactividad de sintasa de PRPP	Psoriasis	Alcohol
Procesos hemolíticos	Enfermedad de Paget	Obesidad
Enfermedades linfoproliferativas	Glucogenosis de tipos III, V y VII	Alimentación con abundantes purinas
ELIMINACIÓN DE ÁCIDO ÚRICO DISMINUIDA		
Idiopática primaria	Cetosis por inanición	Ingestión de fármacos
Insuficiencia renal	Beriliosis	Salicilatos (>2 g/día)
Enfermedad renal poliquística	Sarcoidosis	Diuréticos

Diabetes insípida	Intoxicación por plomo	Alcohol
Hipertensión	Hiperparatiroidismo	Levodopa
Acidosis	Hipotiroidismo	Etambutol
Acidosis láctica	Toxemia del embarazo	Pirazinamida
Cetoacidosis diabética	Síndrome de Bartter	Ácido nicotínico
	Síndrome de Down	Ciclosporina
MECANISMO COMBINADO		
Déficit de glucosa-6-fosfatasa	Déficit de aldolasa de fructosa-1-fosfato	Alcohol
		Estado de choque

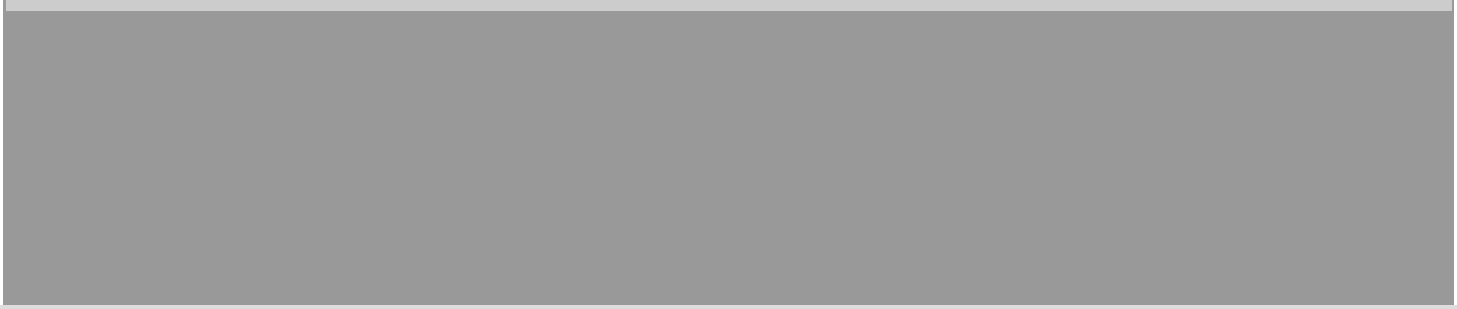
Nota: HPRT, fosforribosiltransferasa de hipoxantina; PRPP, fosforribosilpirofosfato.

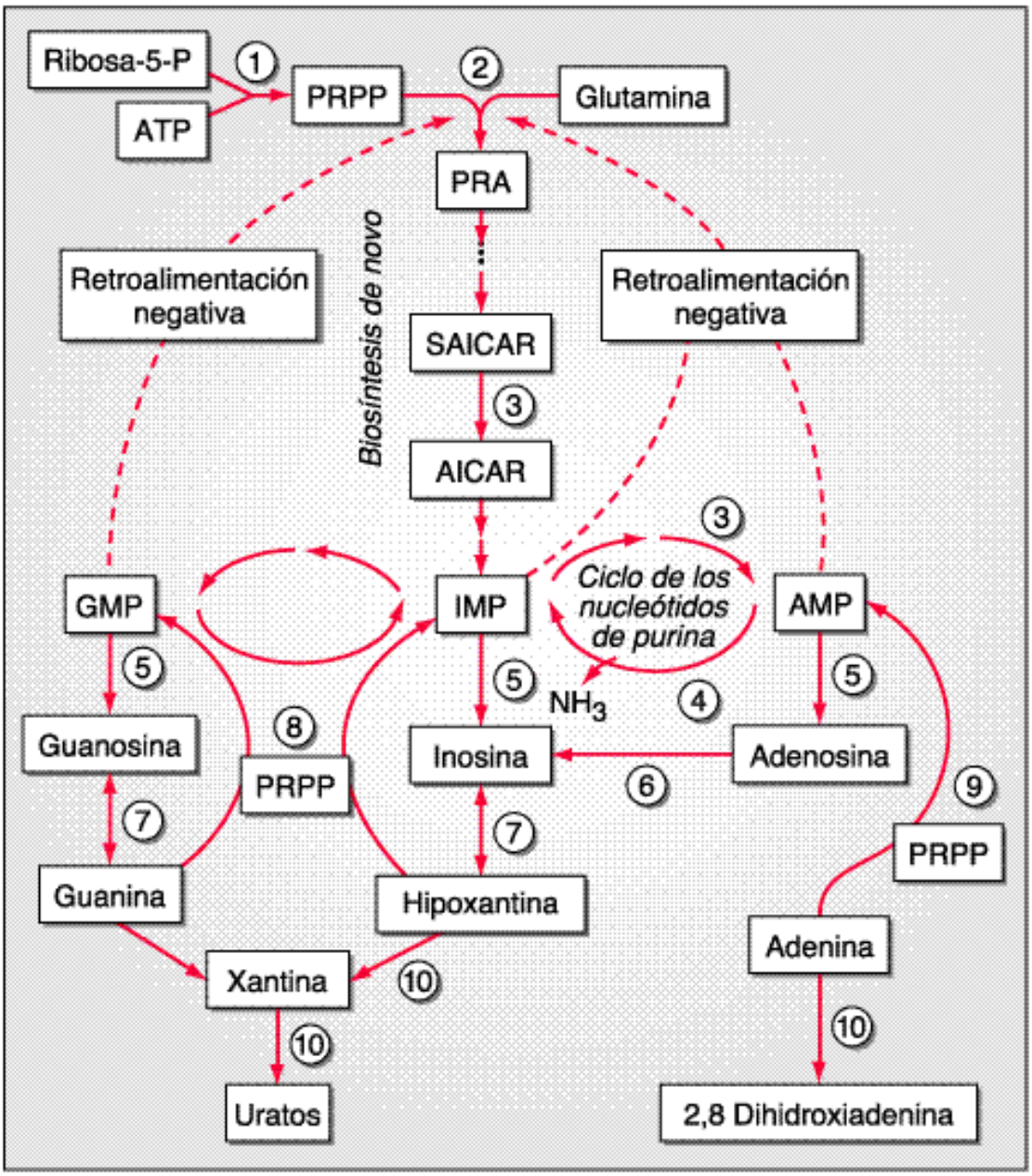
Producción incrementada de uratos

La dieta contribuye a la concentración sérica de uratos en proporción con su contenido de purina. La restricción estricta del consumo de purinas reduce la concentración sérica media de uratos en cerca de 60 μmol/L (1.0 mg/100 ml) y la excreción urinaria de ácido úrico en cerca de 1.2 mmol/día (200 mg/día). Entre los alimentos con gran contenido de ácidos nucleicos están el hígado, "mollejas" (p. ej., timo y páncreas), riñón y anchoas.

Las fuentes endógenas de purinas influyen también en la concentración sérica de uratos (fig. 338-3). La biosíntesis de purinas nuevas es un proceso de 11 etapas que forma monofosfato de inosina (*inosine monophosphate*, IMP). Las tasas de biosíntesis de purinas y producción de uratos dependen, en su mayor parte, de la amidofosforribosiltransferasa (*amidophosphoribosyltransferase*, amidoPRT), que es una combinación de fosforribosilpirofosfato (*phosphoribosylpyrophosphate*, PRPP) y glutamina. La amidoPRT se regula por su sustrato, el PRPP, que favorece el avance de la reacción, y por los productos finales de la biosíntesis (el IMP y otros ribonucleótidos), que ejercen retroalimentación negativa. Una ruta reguladora secundaria es el salvamento de las bases de purinas por la fosforribosiltransferasa de hipoxantina (*hypoxanthine phosphoribosyltransferase*, HPRT). Dicha enzima cataliza la combinación de las bases púricas hipoxantina y guanina con el PRPP para formar los respectivos ribonucleótidos IMP y monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP). El aumento de la actividad de salvamento retrasa así la síntesis *de novo*, pues reduce las concentraciones de PRPP y aumenta las de los ribonucleótidos inhibidores.

FIGURA 338-3.





Esquema abreviado del metabolismo de las purinas: 1) sintasa de fosforribosilpirofosfato (PRPP); 2) amidofosforribosiltransferasa (amido-PRT); 3) liasa de adenilosuccinato; 4) desaminasa de adenilato (AMP); 5) 5'-nucleotidasa; 6) desaminasa de adenosina; 7) fosforilasa de nucleósidos de purina; 8) fosforribosiltransferasa de hipoxantina (HPRT); 9) fosforribosiltransferasa de adenina (APRT); 10) xantinooxidasa. PRA, fosforribosilamina (*phosphoribosylamine*); SAICAR, ribótido de carboxamida de succinil-aminoimidazol (*succinylaminoimidazole carboxamide ribotide*); AICAR, ribótido de carboxamida de aminoimidazol (*aminoimidazole carboxamide ribotide*); GMP, guanilato; IMP, monofosfato de inosina (*inosine monophosphate*).

La concentración plasmática de uratos está acoplada de forma estrecha con la velocidad de biosíntesis *de novo* de las purinas, que depende en parte de la concentración de PRPP, como queda evidenciado por dos errores innatos del metabolismo, ligados al cromosoma X, de las purinas. Tanto el incremento de la actividad de la sintasa de PRPP, como el déficit de HPRT se asocian con una producción excesiva de purinas, hiperuricemia e hiperaciduria (véanse más adelante las descripciones clínicas).

La degradación acelerada de los nucleótidos de purina también puede causar hiperuricemia, por

ejemplo, en condiciones de intercambio celular rápido, proliferación o muerte celular, como ocurre durante la crisis blástica leucémica, el tratamiento citotóxico de los tumores malignos, hemólisis o rabdomiólisis. La hiperuricemia puede aparecer como consecuencia de la degradación excesiva de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) del músculo esquelético por ejercicio físico excesivo o estado epiléptico y en enfermedades por depósito de glucógeno tipos III, V y VII (cap. 341). La hiperuricemia por infarto de miocardio, inhalación de humo e insuficiencia respiratoria aguda también puede tener relación con la degradación acelerada del trifosfato de adenosina.

Disminución de la excreción de ácido úrico

Más de 90% de las personas con hiperuricemia mantenida presenta un trastorno en el control renal del ácido úrico. Los pacientes con gota eliminan aproximadamente 40% menos ácido úrico que la población general, para cualquier concentración plasmática de uratos. La eliminación de ácido úrico aumenta en personas con gota y en aquéllas que no la padecen cuando la concentración plasmática de uratos aumenta como consecuencia de ingestión o administración intravenosa de purinas, pero en los primeros, la concentración plasmática de uratos debe ser 60 a 120 μmol/L (1 a 2 mg/100 ml) mayor de lo normal para alcanzar una eliminación de ácido úrico equivalente.

La alteración de la eliminación de ácido úrico puede aparecer, en teoría, como consecuencia de una filtración glomerular reducida, secreción tubular reducida o reabsorción tubular aumentada. La reducción de la filtración de urato no parece ocasionar hiperuricemia primaria, pero contribuye a la hiperuricemia de la insuficiencia renal. Aunque la hiperuricemia está presente de forma invariable en la nefropatía crónica, la correlación entre la creatinina plasmática, el nitrógeno ureico y la concentración de urato es escasa, ya que aunque la eliminación de ácido úrico por unidad de filtración glomerular aumenta progresivamente en la nefropatía crónica, la capacidad secretora tubular tiende a mantenerse, la capacidad de reabsorción disminuye y la depuración extrarrenal de ácido úrico aumenta a medida que se agrava la enfermedad renal.

La reducción de la secreción tubular de uratos causa la hiperuricemia secundaria de la acidosis. La cetoacidosis diabética, inanición, intoxicación por etanol, acidosis láctica e intoxicación por salicilatos se acompañan de acumulación de ácidos orgánicos (hidroxibutirato beta, acetoacetato, lactato o salicilatos) que compiten con el urato por la secreción tubular. La hiperuricemia puede deberse a alteración de la reabsorción de ácido úrico distal al lugar de secreción, un mecanismo causante conocido de la hiperuricemia por reducción del volumen extracelular, como sucede en la diabetes insípida o el tratamiento con diuréticos.

El alcohol facilita la hiperuricemia por aumento de la producción de uratos y decremento de la excreción de ácido úrico. El consumo excesivo de alcohol acelera la degradación hepática del ATP, aumenta la síntesis de uratos y también puede causar hiperlactacidemia, que bloquea la secreción de ácido úrico. También puede influir el alto contenido de purinas de algunas bebidas alcohólicas como la cerveza.

Valoración de la hiperuricemia

La hiperuricemia no representa necesariamente una enfermedad, ni es una indicación específica para recibir tratamiento. La decisión de administrar tratamiento depende de la causa y de las posibles consecuencias de la hiperuricemia en cada persona.

Se puede utilizar la cuantificación de la eliminación de ácido úrico para determinar si la hiperuricemia se debe a sobreproducción o a descenso de la eliminación. Los varones con una función renal normal eliminan menos de 3.6 mmol/día (600 mg/día) cuando toman una dieta sin purinas. Así, la hiperuricemia de las personas que eliminan más ácido úrico al día mientras consumen una dieta sin purinas se debe a la sobreproducción de purinas, y en aquéllas que eliminan menos se debe a reducción de la eliminación. Si el estudio se realiza mientras el paciente sigue una dieta normal, se puede establecer el límite de 4.2 mmol/día (800 mg/día) como valor de discriminación.

La pirazinamida, que ejerce una acción supresora de la secreción tubular, se puede utilizar para evaluar la reabsorción presecretora del ácido úrico, y probenecid, un agente que inhibe la reabsorción postsecretora, para estudiar la secreción tubular y la reabsorción postsecretora.

Complicaciones de la hiperuricemia

La principal complicación identificada de la hiperuricemia es la *artritis gotosa*. Se calcula que en la población general, la prevalencia de la hiperuricemia se encuentra entre 2.0 y 13.2%, mientras la prevalencia de la gota varía entre 1.3 y 3.7%. Cuanto mayor es la concentración plasmática de uratos, mayores son las probabilidades de que una persona padezca gota. En un estudio amplio, la incidencia de gota fue de 4.9% para personas con concentraciones de uratos >540 µmol/L (9.0 mg/100 ml) o más, en comparación con 0.5% para aquéllas con concentraciones entre 415 y 535 µmol/L (7.0 y 8.9 mg/100 ml). Las complicaciones de la gota se relacionan con la duración y gravedad de la hiperuricemia. → ***Para una exposición más amplia sobre la gota véase el capítulo 313.***

La hiperuricemia también puede ocasionar diversos trastornos renales: 1) nefrolitiasis; 2) nefropatía por uratos, una causa infrecuente de insuficiencia renal atribuida al depósito de cristales de urato monosódico en el intersticio renal, y 3) nefropatía por ácido úrico, que es una causa reversible de insuficiencia renal aguda por el depósito de grandes cantidades de cristales de ácido úrico en los túbulos colectores, pelvis renal y uréteres.

Nefrolitiasis

La nefrolitiasis por ácido úrico aparece con más frecuencia, aunque no exclusivamente, en personas con gota. En la gota, la prevalencia de nefrolitiasis se relaciona con las concentraciones plasmática y urinaria de ácido úrico, de manera que alcanza el 50% aproximadamente cuando la concentración plasmática de urato es de 770 µmol/L (13 mg/100 ml) o la eliminación urinaria de ácido úrico es mayor de 6.5 mmol/día (1 100 mg/día).

Los cálculos de ácido úrico pueden aparecer en pacientes sin síntomas de artritis, de los cuales sólo

20% presenta hiperuricemia. El ácido úrico también puede influir en otros tipos de cálculos renales. Algunas personas sin gota y con cálculos de oxalato cálcico o fosfato cálcico presentan hiperuricemia o hiperuricaciduria. El ácido úrico puede actuar como un nido en el que el oxalato cálcico puede precipitar o disminuir la formación de los productos de cristalización.

Nefropatía por uratos

La nefropatía por uratos, conocida también como *nefrosis por uratos*, es un síntoma tardío de la gota grave e histológicamente se caracteriza por presencia de depósitos de cristales de urato monosódico, rodeados por una reacción inflamatoria de células gigantes, en el intersticio medular y las pirámides. Se trata de un trastorno infrecuente que no se puede diagnosticar en ausencia de artritis gotosa. Desde el punto de vista clínico, las lesiones pueden ser asintomáticas o asociarse con proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal.

Nefropatía por ácido úrico

Esta causa reversible de insuficiencia renal aguda se debe a la precipitación del ácido úrico en los túbulos renales y túbulos colectores, lo que ocasiona obstrucción al flujo de la orina. La nefropatía por ácido úrico aparece después de una sobreproducción brusca de urato con hiperaciduria notable. Los factores que favorecen la formación de cristales de ácido úrico son la deshidratación y la acidosis. Este tipo de insuficiencia renal aguda es más frecuente durante la fase "blástica" agresiva de una leucemia o un linfoma, antes del, o simultáneamente al tratamiento citolítico, pero también se presenta en pacientes con otras neoplasias, tras ataques epilépticos y después de ejercicio intenso en situación de calor. Los estudios de autopsia han demostrado precipitados intraluminales de ácido úrico, túbulos proximales dilatados y glomérulos normales. Se supone que los acontecimientos patogénicos iniciales comprenden la obstrucción de los conductos colectores con ácido úrico y obstrucción vascular distal del riñón.

La nefropatía por ácido úrico es potencialmente reversible, siempre que se diagnostique. El tratamiento adecuado ha reducido la mortalidad desde el 50% hasta convertirla en prácticamente nula. No se puede confiar en la concentración plasmática para llegar al diagnóstico, ya que este trastorno se desarrolla en presencia de concentraciones de uratos que abarcan desde 720 hasta 4 800 µmol/L (12 a 80 mg/100 ml). El hallazgo distintivo es la concentración urinaria de ácido úrico. En la mayor parte de los casos de insuficiencia renal aguda con disminución de la producción de orina, el contenido de ácido úrico en la orina es normal o reducido, y el índice ácido úrico/creatinina es menor de uno. En la nefropatía aguda por ácido úrico el índice ácido úrico/creatinina en una muestra de orina de 24 h o tomada al azar es mayor de uno y, por tanto, si está elevado es un dato esencialmente diagnóstico.

Hiperuricemia y síndrome X

El síndrome X se caracteriza por obesidad abdominal con adiposidad visceral, intolerancia a la glucosa por resistencia a la insulina con hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, aumento de lipoproteínas de baja densidad, disminución de lipoproteínas de alta densidad e hiperuricemia. La

hiperinsulinemia reduce la excreción renal de ácido úrico y sodio. No es sorprendente que la hiperuricemia resultante de hiperinsulinemia euglucémica preceda al inicio de la diabetes tipo 2, hipertensión, arteriopatía coronaria y gota en individuos con síndrome X.

Tratamiento

HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA

Hay hiperuricemia en cerca de 5% de la población y hasta en 25% de los individuos hospitalizados. En su gran mayoría estos individuos no se encuentran en riesgo clínico. La hiperuricemia no parece tener una función causal en el desarrollo de cardiopatía coronaria o la muerte por enfermedad cardiovascular. En lo pasado, la asociación de enfermedades cardiovasculares e insuficiencia renal con hiperuricemia hizo que se utilizaran agentes reductores de uratos en personas que padecían hiperuricemia asintomática. Ha dejado de recomendarse este criterio salvo para los individuos que reciben tratamiento citolítico por enfermedad neoplásica, a los que se administra el tratamiento en un esfuerzo por prevenir la nefropatía por ácido úrico. Como la hiperuricemia puede ser un componente del síndrome X, su presencia es una indicación para investigar y tratar enérgicamente los fenómenos acompañantes como obesidad, hiperlipidemia, diabetes mellitus e hipertensión.

Los sujetos hiperuricémicos están en riesgo de desarrollar artritis gotosa, en particular los que tienen concentraciones séricas más altas de uratos. Sin embargo, la mayoría de las personas hiperuricémicas nunca desarrollan gota, y no está indicado en ellas el tratamiento profiláctico. Más aún, ni la lesión renal estructural ni los tofos son identificables antes del primer ataque de ésta. Tampoco puede atribuirse la reducción de la función renal a la hiperuricemia asintomática, y el tratamiento de esta forma del trastorno no altera el progreso de la disfunción renal en pacientes que sufren una nefropatía. No se ha establecido con certeza el incremento del riesgo de formación de cálculos en personas que tienen hiperuricemia asintomática.

Por tanto, dado que el tratamiento con agentes antihiperuricémicos resulta inadecuado, caro y potencialmente tóxico, el tratamiento sistemático de la hiperuricemia asintomática no está justificado, salvo para prevenir la nefropatía aguda por ácido úrico. Además, no se recomienda la detección sistemática de hiperuricemia asintomática. Sin embargo, si ésta se diagnostica, es necesario determinar la causa. Si se trata de un trastorno secundario, se deben corregir los factores etiológicos y controlar los problemas asociados, como la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y obesidad.

Hiperuricemia sintomática

NEFROLITIASIS

(véase el cap. 313 para el tratamiento de la gota) El tratamiento antihiperuricemiante es recomendable en pacientes que presentan artritis gotosa y cálculos, bien de ácido úrico o bien de calcio, ya que ambos tipos pueden aparecer asociados con la hiperaciduria. Independientemente de la naturaleza de los cálculos, la ingestión de agua debe ser suficiente para crear un volumen diario

de orina mayor de 2 L. Está justificada la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico o acetazolamida para aumentar la solubilidad del ácido úrico. El tratamiento específico de los cálculos de ácido úrico requiere reducción de la concentración urinaria de ácido úrico con alopurinol. La administración de alopurinol disminuye la concentración sérica de uratos y la eliminación urinaria de ácido úrico en las primeras 24 h, con una reducción máxima a las dos semanas. La dosis media eficaz de alopurinol es de 300 mg/día. Puede administrarse una vez al día, dada la larga vida media (18 h) de su metabolito activo, el oxipurinol. Este fármaco es eficaz en pacientes con insuficiencia renal, aunque es necesario reducir la dosis. También resulta útil para disminuir la recurrencia de los cálculos de oxalato cálcico en personas con gota y en aquéllas no gotosas que presentan hiperuricemia o hiperuricoaciduria. El citrato potásico (administrado por vía oral en dosis divididas de 30 a 80 mmol/día) representa un tratamiento alternativo en pacientes con cálculos de ácido úrico solo o mezcla de ácido úrico y calcio. El alopurinol también está indicado para el tratamiento de los cálculos renales de 2,8-dihidroxiadenina.

NEFROPATÍA POR ÁCIDO ÚRICO

Generalmente es posible prevenir la nefropatía por ácido úrico y el tratamiento adecuado e inmediato ha reducido la mortalidad prácticamente a cero. La hidratación intravenosa intensa y la diuresis con furosemida diluyen el ácido úrico en los túbulos y crean un flujo de orina ≥100 ml/h. La administración de acetazolamida en dosis de 240 a 500 mg cada 6 a 8 h, y de bicarbonato sódico en dosis de 89 mmol/L por vía intravenosa, aumenta la alcalinidad de la orina y así solubiliza más ácido úrico. Es importante asegurarse que el pH de la orina se mantiene por encima de 7.0 y vigilar la aparición de signos de sobrecarga circulatoria. Además, el tratamiento antihiperuricemiante en forma de una dosis única de 8 mg/kg de alopurinol se administra para reducir la cantidad de uratos que llega al riñón. Si persiste la insuficiencia renal, las dosis diarias posteriores se deben reducir a 100 a 200 mg, porque el oxipurinol, el metabolito activo del alopurinol, se acumula en la insuficiencia renal. A pesar de estas medidas, puede ser necesaria la hemodiálisis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hipouricemia

La hipouricemia se define por una concentración sérica de uratos <120 μmol/L (2.0 mg/100 ml) y puede aparecer como consecuencia de un descenso de la síntesis de uratos, aumento de la eliminación de ácido úrico, o una combinación de ambos mecanismos. Se observa en menos del 0.2% de la población general y en menos del 0.8% de los pacientes hospitalizados. La hipouricemia no causa síntomas identificables ni patología, por lo que no precisa tratamiento.

La mayor parte de los casos de hipouricemia se deben a un aumento en la eliminación renal de ácido úrico. El hallazgo de cantidades normales de ácido úrico en orina de 24 h de una persona con hipouricemia es diagnóstico de enfermedad renal. Los medicamentos con propiedades uricosúricas (cuadro 338-2) son el ácido acetilsalicílico (en dosis >2.0 g/día), los medios de contraste radiológico y el glicerilguayacolato. La hiperalimentación parenteral total también puede causar hipouricemia, probablemente como consecuencia del elevado contenido en glicina de dichos preparados. Otras causas de eliminación aumentada de urato son las enfermedades neoplásicas, cirrosis hepática, diabetes mellitus, secreción inadecuada de vasopresina; los trastornos en el transporte tubular, como el síndrome de Fanconi primario y el secundario a la enfermedad de Wilson, cistinosis, mieloma múltiple y toxicidad por metales pesados; así como los trastornos congénitos aislados del transporte bidireccional del ácido úrico. La hipouricemia puede ser causada también por formas hereditarias de producción disminuida de uratos.

Cuadro 338-2. Fármacos con actividad uricosúrica

Acetohexamida
ACTH
Ascórbico, ácido
Azauridina
Benzbromarona
Calcitonina
Citrato
Clorprotixeno
Dicumarol

Diflunisal
Estrógenos
Fenilbutazona
Fenolsulfonftaleína
Glicerol, guayacolato de
Glucocorticoides
Glucopirrolato
Halofenato
Meclofenamato
Probenecid
Radiológicos, agentes de contraste
Salicilatos (>2 g/2 días)
Sulfinpirazona
Tetraciclinas caducadas
Zoxazolamina

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Metabolopatías congénitas (seleccionadas) de las purinas

Deficiencia de fosforribosiltransferasa de hipoxantina

(véanse también cuadro 338-3 y fig. 338-3) El gen de la fosforribosiltransferasa de hipoxantina (HPRT) se encuentra sobre el cromosoma X. Los varones afectados son hemicigotos para el gen mutante; las mujeres portadoras son asintomáticas. El déficit completo de fosforribosiltransferasa de hipoxantina o síndrome de Lesch-Nyhan se caracteriza por hiperuricemia, comportamiento de automutilación, coreoatetosis, espasticidad y retraso mental. El déficit parcial de HPRT, o síndrome de Kelley-Seegmiller, se asocia con hiperuricemia, pero sin síntomas del sistema nervioso central. En ambos síndromes la hiper-uricemia aparece como consecuencia de la sobreproducción de uratos, que puede causar cristaluria por ácido úrico, nefrolitiasis, uropatía obstructiva y artritis gotosa. El diagnóstico precoz y tratamiento adecuado con alopurinol pueden evitar o eliminar todos los trastornos atribuibles a la hiperuricemia, pero carecen de efecto sobre los trastornos del comportamiento o los neurológicos.

Cuadro 338-3. Metabolopatías congénitas de las purinas

Enzima	Actividad	Herencia	Manifestaciones clínicas
Fosforribosiltransferasa de hipoxantina	Déficit completo	Ligada al cromosoma X	Automutilación, coreoatetosis, hiperuricemia, gota y litiasis por ácido úrico
	Déficit parcial	Ligada al cromosoma X	Hiperuricemia, gota y litiasis por ácido úrico
Sintasa de fosforibosilpirofosfato	Hiperactividad	Ligada al cromosoma X	Hiperuricemia, gota, litiasis por ácido úrico y sordera
Fosforribosiltransferasa de adenina	Déficit	Autosómica recesiva	Litiasis por 2,8-dihidroxiadenina
Xantinooxidasa	Déficit	Autosómica recesiva	Xantinuria y litiasis por xantinas
Liasa de adenilosuccinato	Déficit	Autosómica recesiva	Autismo y retraso psicomotor
Desaminasa de mioadenilato	Déficit	Autosómica recesiva	Miopatía con intolerancia al ejercicio o asintomática

Desaminasa de adenosina	Déficit	Autosómica recesiva	Enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave y displasia osteocondral
Fosforilasa de los nucleósidos de purina	Déficit	Autosómica recesiva	Inmunodeficiencia mediada por células T

Aumento de la actividad de la sintasa de PRPP

De manera similar a los casos de déficit de HPRT, el exceso de actividad de la sintasa de PRPP está ligado al cromosoma X y da lugar a artritis gotosa y nefrolitiasis por ácido úrico. En algunas familias aparece sordera de origen neural.

Deficiencia de fosforribosiltransferasa de adenina

La deficiencia de fosforribosiltransferasa de adenina (*adenine phosphoribosyltransferase*, APRT) se hereda como rasgo autosómico recesivo. Los individuos afectados desarrollan cálculos renales compuestos por 2,8-dihidroxiadenina. Los caucásicos con el trastorno tienen deficiencia completa (tipo I), en tanto que los japoneses que lo sufren cuentan con actividad enzimática que se puede medir (tipo II). La expresión del defecto es semejante en ambas poblaciones, como lo es la frecuencia del estado heterocigoto (0.4 a 1.1%). El tratamiento con alopurinol previene la formación de cálculos.

Xantinuria hereditaria

El déficit de xantinooxidasa hace que todas las purinas de la orina se encuentren en forma de hipoxantina y xantina. Dos terceras partes de las personas afectadas, aproximadamente, se encuentran asintomáticas. Las restantes presentan cálculos renales compuestos por xantina.

Déficit de desaminasa de mioadenilato

Se han descrito tanto una forma primaria (hereditaria) como una secundaria (adquirida) del déficit de desaminasa de mioadenilato. La forma primaria se hereda como rasgo autosómico recesivo. Desde el punto de vista clínico puede haber síntomas miopáticos relativamente leves, desencadenados por el ejercicio o por otros factores pero la mayoría de las personas con dicho trastorno pueden encontrarse asintomáticas. En pacientes sintomáticos se deben descartar otras posibilidades diagnósticas para la miopatía. La forma adquirida se asocia a una amplia variedad de enfermedades neuromusculares, entre ellas distrofias musculares, neuropatías, miopatías inflamatorias y colagenopatías.

Déficit de liasa de adenilosuccinato

El déficit de esta enzima se transmite como rasgo autosómico recesivo y causa retraso psicomotor profundo, convulsiones y otros trastornos del movimiento. Todos los pacientes presentan retraso mental y la mayor parte son autistas.

Déficit de desaminasa adenosina y de fosforilasa de los nucleótidos de purina

Véase capítulo 297.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

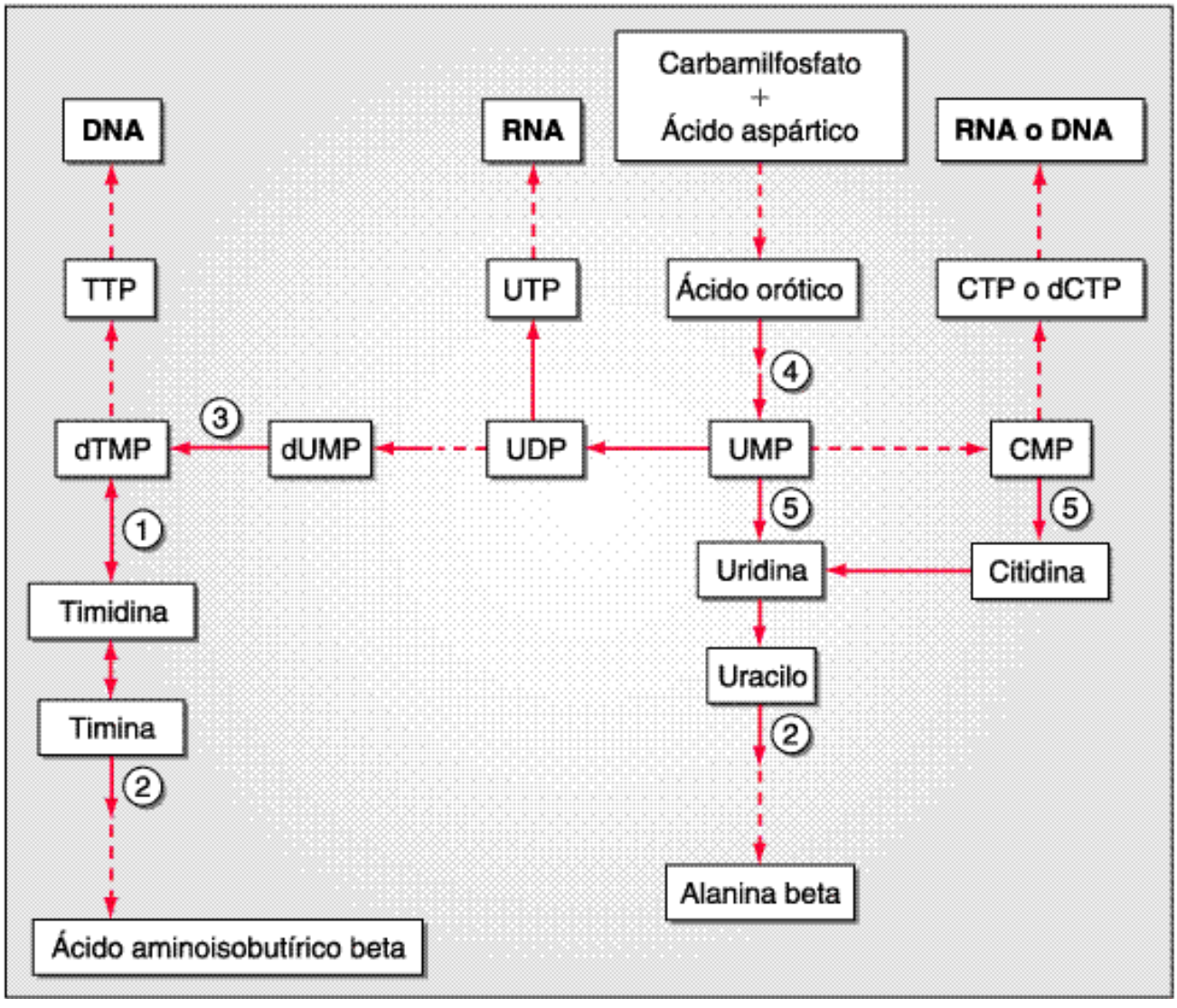
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de las pirimidinas

La citidina es una pirimidina que se encuentra tanto en el RNA como en el DNA; es una base complementaria que se aparea con la guanina. La timidina se encuentra sólo en el DNA, donde se aparea con adenina. La uridina se encuentra sólo en el RNA, donde puede aparearse tanto con la adenina como con la guanina en las estructuras secundarias del RNA. Las pirimidinas se pueden sintetizar a partir de una ruta *de novo* (fig. 338-4), o pueden reutilizarse a través de una ruta de salvamento. Aunque participan más de 25 enzimas diferentes en el metabolismo de las pirimidinas, son raros los trastornos de estas vías. Se han descubierto siete trastornos del metabolismo de las pirimidinas (cuadro 338-4) y se habla a continuación de tres de ellas.

FIGURA 338-4.





Esquema abreviado del metabolismo de las pirimidinas. 1) timidincinasa, 2) deshidrogenasa de dihidropirimidina, 3) sintasa de timidilato, 4) sintasa de UMP, 5) 5'-nucleotidasa. CMP, citidina-5'-monofosfato (*cytidine-5'-monophosphate*); UMP, uridina-5'-monofosfato; UDP, uridina-5'-difosfato (*uridine-5'-diphosphate*); dUMP, desoxiuridina-5'-monofosfato (*deoxyuridine-5'-monophosphate*); dTMP, desoxitimidina-5'-monofosfato (*deoxythymidine-5'-monophosphate*).

Cuadro 338-4. Metabolopatías congénitas de las pirimidinas

Enzima	Actividad	Herencia	Manifestaciones clínicas
Sintasa de uridina-5'-monofosfato	Deficiencia	Autosómica recesiva	Cristaluria de ácido orótico; uropatía obstructiva, anemia megaloblástica hipocrómica
5'-Nucleotidasa de pirimidina	Deficiencia	Autosómica recesiva	Anemia hemolítica
5'-Nucleotidasa de pirimidina	Superactividad	Incierta	Retraso del desarrollo, convulsiones, ataxia, déficit del lenguaje
Fosforilasa de timidina	Deficiencia	Autosómica recesiva	Encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial
Deshidrogenasa de dihidropirimidina	Deficiencia	Autosómica recesiva	Convulsiones, retraso motor y mental
Dihidropirimidinasa	Deficiencia	Incierta	Convulsiones, retraso mental
Ureidopropionasa	Deficiencia	Incierta	Hipotonía, distonía, retraso del desarrollo

Aciduria orótica

La aciduria orótica hereditaria se debe a mutaciones en una enzima bifuncional, sintasa de uridina 5'-monofosfato (*uridine-5'-monophosphate*, UMP), que convierte al ácido orótico en UMP en la vía de la nueva síntesis (fig. 338-4). El trastorno se caracteriza por anemia megaloblástica hipocrómica que no responde a la vitamina B_{12} ni al ácido fólico, retraso del crecimiento y alteraciones neurológicas. El incremento de la eliminación de ácido orótico produce cristaluria y uropatía obstructiva. La reposición de uridina (100 a 200 mg/kg/día) corrige la anemia, reduce la eliminación de ácido orótico y mejora las demás secuelas del trastorno.

Déficit de 5' nucleotidasa de pirimidina

Esta enzima cataliza la extracción del grupo fosfato de los ribonucleósidos monofosfatos de pirimidina (citidina-5' monofosfato o UMP) (fig. 338-4). Una deficiencia heredada de esta enzima produce anemia hemolítica con punteado basófilo prominente de los eritrocitos. La acumulación de pirimidinas o citidina difosfato de colina (*cytidine diphosphate choline*, CDPC) al parecer induce la hemólisis. No se cuenta con tratamiento específico. Se ha informado deficiencia adquirida de 5' nucleotidasa de pirimidina en casos de envenenamiento con plomo y de talasemia.

Déficit de deshidrogenasa de dihidropirimidina

La deshidrogenasa de dihidropirimidina (DPD) es la enzima limitante de la ruta de degradación del uracilo y la timina (fig. 338-4). Su déficit produce eliminación excesiva de uracilo y timidina en orina. El déficit de DPD se transmite de forma recesiva y produce disfunción cerebral inespecífica con trastornos convulsivos, retraso motor y retraso mental. No tiene tratamiento específico.

Efectos de las medicaciones sobre el metabolismo de las pirimidinas

Diversas medicaciones pueden influir en el metabolismo de las pirimidinas. Los antineoplásicos fluorodesoxiuridina y 5-fluorouracilo (5-FU) y el agente antimicrobiano fluorocitosina producen citotoxicidad cuando se convierten en fluorodesoxiuridilato (FdUMP), inhibidor suicida específico de la sintasa de timidilato. La fluorocitosina debe convertirse en 5-FU para ser eficaz. La actividad de desaminasa de citocina cataliza esta conversión. La acción de la fluorocitosina es selectiva, porque hay desaminasa de citocina en las bacterias y hongos pero no en las células humanas.

La DPD participa en la degradación de 5-FU. En consecuencia, la deficiencia de esta enzima se acompaña de neurotoxicidad por 5-fluorouracilo.

La leflunomida, que se utiliza para tratar la artritis reumatoide, inhibe la síntesis *de novo* de las pirimidinas inhibiendo a la deshidrogenasa de dihidroorotato, lo que provoca un efecto antiproliferativo sobre las células T. El alopurinol, un inhibidor de la xantinooxidasa y de la síntesis de purinas, también inhibe a la descarboxilasa de orotidina-5'-fosfato, un paso de la síntesis de UMP. En consecuencia, el empleo de alopurinol se asocia con aumento de la eliminación de orotidina y de ácido orótico; no se conocen consecuencias clínicas de esta inhibición.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Becker MA: Hyperuricemia and gout, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2513–2535

Culleton BF et al: Serum uric acid risk for cardiovascular disease and death: The Framingham heart study. Ann Intern Med 131:7, 1999 [PMID: 10391820]

Fam AG: Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. J Rheumatol 29:1350, 2002 [PMID: 12136887]

Seegmiller JE et al: Metabolism of purines and genetic defects leading to hyperuricemia and gout, in *Gout, Hyperuricemia, and Other Crystal-Associated Arthropathies*, CJ Smyth, VM Holers (eds). New York, Marcel Dekker, 1999, p 127

Webster DR et al: Hereditary orotic aciduria and other disorders of pyrimidine metabolism, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2663–2702

Wortmann RL, Kelley WN: Gout and hyperuricemia, in *Kelly's Textbook of Rheumatology*, 6th ed, ED Harris, Jr, S Ruddy, CB Sledge (eds). Philadelphia, Saunders, 2001, pp 1339–1376

Wortmann RL, Bentzel CJ: Renal handling of uric acid, in *Massry and Glassock's Textbook of Nephrology*, 4th ed, SG Massry, RJ Glassock (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 90–92

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical | McGraw-Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad de Wilson: introducción

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *ATP7B*, cuyo producto es una ATPasa (trifosfatasa de adenosina) transportadora de cobre ligada a membrana. Las manifestaciones clínicas se deben a la toxicidad del cobre, y principalmente afectan al hígado y al encéfalo. Dado que se cuenta con un tratamiento eficaz, es importante establecer este diagnóstico en una etapa temprana.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones genéticas

La frecuencia de la enfermedad de Wilson en casi todas las poblaciones es de casi uno por 40 000 y la frecuencia de portadores de mutaciones del gen *ATP7B* es cercana a 1%. Con base en estas frecuencias génicas, el riesgo de enfermedad de Wilson de los hijos de un paciente afectado es de cerca de 1 en 200. En virtud de un gran número de mutaciones inactivantes que se han comunicado en el gen *ATP7B*, los estudios de detección de la mutación no son prácticos, pero el análisis del haplotipo de DNA se puede utilizar en los hermanos genotípicos de una persona afectada por la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

La deficiencia de proteína ATP7B altera la excreción biliar de cobre, dando por resultado un balance positivo de este elemento, acumulación del mismo en el hígado y efectos tóxicos por daño oxidante. El exceso de cobre hepático al principio se une a la metalotioneína, pero a medida que se sobrepasa su capacidad de almacenamiento, el daño hepático comienza ya desde los tres años de edad. La incorporación defectuosa de cobre en la apoceruloplasmina lleva a un catabolismo excesivo y a niveles sanguíneos bajos de ceruloplasmina. Los niveles de cobre en suero suelen ser más bajos que lo normal en virtud de las bajas concentraciones sanguíneas de ceruloplasmina, la cual normalmente fija >90% del cobre sérico. A medida que avanza la enfermedad, aumentan los niveles de cobre sérico no ligado a ceruloplasmina (cobre "libre"), lo cual ocasiona la acumulación de este elemento en otras partes del organismo, como el cerebro, con los consecuentes trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Hepáticas

La enfermedad de Wilson se manifiesta por hepatitis, cirrosis o descompensación hepática, típicamente en los años de la adolescencia mediana a tardía en los países occidentales, aunque la edad de presentación es muy amplia y puede ocurrir hasta en el cuarto decenio de vida. En la India y en países del Lejano Oriente, las manifestaciones hepáticas tienen lugar en una fase mucho más temprana, a menudo en niños de sólo cinco o seis años de edad.

Puede ocurrir un acceso de hepatitis, con elevación de las enzimas transaminasas en la sangre, con o sin ictericia, y luego regresión espontánea. La hepatitis a menudo experimenta recurrencia, y la mayoría de estos pacientes tarde o temprano desarrollan cirrosis.

La descompensación hepática conlleva elevación en los niveles séricos de bilirrubina, reducción en la albúmina sérica y en los factores de la coagulación, ascitis, edema periférico y encefalopatía hepática. En la insuficiencia hepática grave, puede presentarse anemia hemolítica debido a las grandes cantidades de cobre que se liberan hacia el torrente sanguíneo. La presentación concomitante de hemólisis y hepatopatía motivan que la enfermedad de Wilson sea un posible diagnóstico.

Neurológicas

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson típicamente ocurren en pacientes de 20 a 25 años de edad, si bien la edad de inicio va desde el segundo hasta el quinto decenios de vida. Las imágenes de resonancia magnética y de tomografía computadorizada revelan daño en los ganglios basales y, en ocasiones, en la protuberancia anular, el bulbo raquídeo, el tálamo, el cerebelo y zonas subcorticales. Los tres principales problemas neurológicos son trastornos del movimiento: distonía, incoordinación y temblores. La disartria y la disfagia son comunes. En algunos pacientes, el cuadro clínico es muy similar al de la enfermedad de Parkinson. La distonía puede afectar a cualquier parte del organismo y tarde o temprano da lugar a posturas grotescas de las extremidades, el cuello y el tronco. El temblor, que es común, puede ser de cualquier tipo. Las alteraciones autonómicas incluyen hipotensión ortostática y anormalidades en la sudación, así como disfunción intestinal, vesical y sexual. Se puede presentar pérdida de la memoria, cefalalgias de tipo jaqueca y convulsiones. Los pacientes tienen dificultades para concentrarse en las tareas, pero el

estado mental por lo general no sufre alteraciones notables. Las anormalidades sensoriales y la debilidad muscular no son manifestaciones de la enfermedad.

Psiquiátricas

Un antecedente de trastornos de la conducta, con inicio en los cinco años previos al diagnóstico, se presenta en 50% de los pacientes con enfermedad neurológica. Las manifestaciones son diversas y pueden incluir pérdida del control emocional (rabietas, accesos de llanto), depresión, hiperactividad o pérdida de la inhibición sexual.

Otras manifestaciones

Algunas pacientes tienen abortos espontáneos repetidos y la mayoría de ellas se vuelven amenorreicas antes del diagnóstico. La colelitiasis y la nefrolitiasis se presentan con mayor frecuencia. En algunos casos hay artrosis, particularmente de la rodilla. Es común la hematuria microscópica y puede ocurrir una mayor excreción urinaria de fosfatos, aminoácidos, glucosa o uratos; sin embargo, es raro un síndrome de Fanconi florido. A veces se presentan cataratas en girasol y los anillos de Kayser-Fleischer (depósitos de cobre en el reborde externo de la córnea). Se han comunicado anormalidades electrocardiográficas y otras anomalías cardíacas, pero no son comunes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

En el cuadro 339-1 se enumeran las pruebas diagnósticas para la enfermedad de Wilson. Se utilizarán los niveles séricos de ceruloplasmina sólo como referencia respecto a la posibilidad del diagnóstico, ya que no siempre se encuentran bajos en los pacientes afectados, y están reducidos en 20% de los portadores. Los anillos de Kayser-Fleischer sólo los puede diagnosticar definitivamente un oftalmólogo mediante el empleo de una lámpara de hendidura. Se presentan en >99% de los pacientes con formas neurológicas/psiquiátricas del padecimiento y se han descrito muy rara vez ante la ausencia de enfermedad de Wilson. Los anillos de Kayser-Fleischer se presentan en sólo 30 a 50% de los pacientes diagnosticados en el estado hepático o presintomático; por consiguiente, la ausencia de anillos no descarta el diagnóstico.

Cuadro 339-1. Pruebas útiles para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson

Prueba	Utilidad[a]	Valor normal	Portadores heterocigotos	Enfermedad de Wilson
Ceruloplasmina en suero	+	180-350 mg/L (18-35 mg/100 ml)	Baja en 20%	Baja en 85%
Anillos de KF	++	Ausentes	Ausentes	Presente en 99% + si hay síntomas neurológicos y psiquiátricos
				Presente en 30 a 50% en presentación hepática y estado presintomático
Cobre en orina de 24 h	+++	0.3-0.8 μmol (20-50 μg)	Normal a 1.3 μmol (80 μg)	>1.6 μmol (>100 μg) en pacientes sintomáticos
				0.9 a >1.6 μmol (60 a >100 μg) en pacientes presintomáticos

Cobre hepático	++++	0.3-0.8 μmol/g (20-50 μg) de tejido	Normal a 2.0 μmol (125 μg)	>3.1 μmol (200 μg) (la hepatopatía obstructiva puede ocasionar resultados positivos falsos)
Análisis de haplotipo	++++ (Sólo hermanos)	0 coincidencias	Uno compatible	Dos compatibles

[a] Utilidad: de +, algo útil, a ++++, muy útil.

Abreviaturas: KF, Kayser-Fleischer.

Los enfermos con síntomas invariablemente tienen niveles de cobre en orina >1.6 μmol (>100 μg) en 24 h. Los heterocigotos nunca tienen valores >1.6 μmol (>100 μg) en 24 h. Cerca de 50% de los pacientes presintomáticos a los que finalmente se les diagnostica el problema tienen valores de cobre en orina en un intervalo intermedio entre 0.9 y 1.6 μmol (60 y 100 μg) en 24 h. Dado que los heterocigotos pueden tener valores de hasta 1.3 μmol (80 μg) en 24 h, los pacientes en este intervalo pueden requerir biopsia hepática para el diagnóstico definitivo.

El recurso diagnóstico por excelencia sigue siendo la biopsia hepática con análisis cuantitativos de cobre. Los pacientes afectados tienen valores >3.1 μmol/g (>200 μg/g) de peso seco de hígado. Las tinciones de cobre no son fiables. Pueden ocurrir resultados positivos falsos en pacientes con hepatopatía obstructiva crónica, la cual puede elevar el cobre hepático y urinario, y rara vez ocasiona anillos de Kayser-Fleischer.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

En el cuadro 339-2 se enuncian los tratamientos anticúpricos recomendados. La penicilamina anteriormente era el principal fármaco para tratamiento anticúprico, pero en la actualidad desempeña un papel menor debido a su toxicidad y a que agrava el trastorno neurológico existente si se utiliza como tratamiento inicial. Si se administra penicilamina, siempre se acompañará de 25 mg/día de piridoxina. La trientina es un quelante menos tóxico y en gran parte ha sustituido a la penicilamina.

Cuadro 339-2. Tratamientos anticúpricos recomendados en la enfermedad de Wilson

Estado de la enfermedad	Primera elección	Segunda elección
Hepático inicial		
Hepatitis o cirrosis sin descompensación	Cinc[a]	Trientina
Descompensación hepática		
Leve	Trientina[b] y cinc	Penicilamina[b] y cinc
Moderada	Trientina y cinc	Trasplante hepático
Grave	Trasplante hepático	Trientina y cinc
Neurológico/psiquiátrico inicial	Tetratiomolibdato[c] y cinc	Trientina y cinc
Mantenimiento	Cinc	Trientina
Presintomático	Cinc	Trientina
Pediátrico	Cinc	Trientina
Embarazadas	Cinc	Trientina

[a] El acetato de cinc existe con el nombre comercial de Galzin. La dosis de adulto recomendada para todas las indicaciones enunciadas es de 50 mg de cinc elemental tres veces al día, cada dosis se administra sin alimentos ni bebidas, salvo agua, en un lapso mínimo de 1 h, y las dosis de trientina o penicilamina administradas por separado con un lapso de por lo menos 1 hora.

[b] La trientina existe con el nombre comercial de Syprine y la penicilamina como Cuprimine. La dosificación recomendada en el adulto para ambos fármacos es de 500 mg dos veces al día, cada dosis por lo menos 30 min antes o 2 h después de las comidas.

[c] El tetratiomolibdato todavía no existe comercialmente, pero es de esperar que se comercialice en un futuro cercano.

En los pacientes con hepatitis o cirrosis, sin signos de descompensación hepática que no sean una elevación leve en el nivel de bilirrubina y sin síntomas neurológicos o psiquiátricos de enfermedad de Wilson, el cinc es el tratamiento preferente, si bien hay quien recomienda el tratamiento con trientina. El cinc ha demostrado eficacia en la enfermedad de Wilson y esencialmente no es tóxico. Produce un balance de cobre negativo al bloquear la absorción intestinal de cobre, e induce la síntesis hepática de metalotioneína, la cual secuestra cobre tóxico adicional. Todos los pacientes presintomáticos deberán tratarse en forma profiláctica, ya que la enfermedad tiene una penetrancia cercana a 100 por ciento.

El primer paso para evaluar a los enfermos que presentan descompensación hepática es establecer la gravedad de la enfermedad, la cual puede estimarse utilizando el índice de pronóstico de Nazer (cuadro 339-3). Los pacientes con calificaciones de 6 o menos suelen recibir tratamiento médico. Aquéllos con calificaciones de 10 o más se considerarán elegibles para trasplante hepático inmediato, y aquéllos con calificaciones de 7 a 9 se juzgarán con criterio clínico para recomendar el trasplante o el tratamiento médico. Se ha utilizado una combinación de trientina y cinc para tratar a los pacientes con calificaciones de Nazer de hasta 9, pero estos individuos deberán vigilarse con toda atención en busca de signos de deterioro hepático, el cual obliga al trasplante.

Cuadro 339-3. Índice pronóstico de Nazer

		Calificación (en puntos)				
Medición de laboratorio	**Valor normal**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Bilirrubina sérica*	0.2-1.2 mg/100 ml	<5.8	5.8-8.8	8.8-11.7	11.7-17.5	>17.5
Transferasa de aspartato sérica	10-35 UI/L	<100	100-150	151-200	201-300	>300
Prolongación del tiempo de protrombina (segundos)	—	<4	4-8	9-12	13-20	>20

* Si existe hemólisis, no es posible utilizar la bilirrubina sérica como una medida de la función hepática hasta que ceda la hemólisis.

Modificado con autorización de: Naser H et al: Wilson's disease: Clinical presentation and use of prognostic index. *Gut*, 1986, 27:1377-81.

En el tratamiento médico inicial de la descompensación hepática es recomendable un quelante (de

preferencia trientina) más cinc (cuadro 339-2). Sin embargo, nunca debe ingerirse simultáneamente cinc con trientina, ya que quelará cinc y formará complejos ineficaces desde el punto de vista terapéutico; los dos medicamentos deben administrarse por separado a un intervalo mínimo de 1 h. Se requiere el trasplante hepático en pacientes con descompensación hepática grave.

Para el tratamiento neurológico inicial, el tetratiomolibdato está surgiendo como el medicamento preferente gracias a su rápida acción, conservación de la función neurológica y baja toxicidad. Sin embargo, hasta que se disponga comercialmente de tetratiomolibdato, la trientina y el cinc se recomiendan durante ocho semanas, en cuyo momento se puede suspender la trientina y continuar con el cinc como tratamiento de mantenimiento. Si bien el trasplante hepático puede mejorar los síntomas neurológicos, lo hace únicamente porque elimina el cobre, lo cual se puede hacer con más seguridad y a mucho menos coste con medicamentos anticúpricos.

El tratamiento anticúprico debe ser de por vida. Con el tratamiento, la función hepática suele recuperarse después de más o menos un año, si bien suele haber daño hepático residual. Los síntomas neurológicos y psiquiátricos suelen mejorar entre seis y 24 meses de tratamiento.

Vigilancia del tratamiento anticúprico

Cuando se utiliza por primera vez trientina o penicilamina, es necesario vigilar la toxicidad medicamentosa, en particular la supresión de la médula ósea y la proteinuria. Se realizarán hemogramas completos, perfiles bioquímicos estándar y un análisis de orina a intervalos semanales durante un mes, y luego a intervalos de dos semanas durante dos a tres meses, después a lapsos mensuales durante tres a cuatro meses y a partir de entonces a intervalos de cuatro a seis meses.

Los efectos anticúpricos de la trientina y la penicilamina pueden vigilarse mediante la medición de cobre sérico "libre" de 24 h. Los cambios en el cobre urinario son más difíciles de interpretar, ya que la excreción refleja el efecto del fármaco, así como la carga corporal de cobre. El cobre sérico libre se calcula sustrayendo el cobre ligado a la ceruloplasmina del cobre sérico total. Cada 10 mg/L (mg/100 ml) de ceruloplasmina aporta 0.5 µmol/L (3.0 µg/100 ml) de cobre sérico. El valor del cobre libre normal es de 1.6 a 2.4 µmol/L (10 a 15 µg/100 ml) y a menudo llega hasta los 7.9 µmol/L (50 µg/100 ml) en la enfermedad de Wilson no tratada. Con el tratamiento, el cobre libre deberá alcanzar cifras <3.9 µmol/L (<25 µg/100 ml).

El tratamiento con cinc no requiere vigilancia de la sangre o de la orina para detectar toxicidad. Su único efecto secundario importante es el ardor gástrico o la náusea que ocurren en casi 10% de los pacientes, por lo general con la primera dosis matutina. Esto puede mitigarse si se toma la primera dosis 1 hora después del desayuno o si se toma el cinc con una pequeña cantidad de proteína. Dado que el cinc afecta principalmente el cobre de las heces, se puede utilizar el cobre de orina de 24 h como índice de la carga corporal. El valor típico en los pacientes sintomáticos no tratados es >3.1 µmol (>200 µg) en 24 h. Este nivel deberá reducirse durante los primeros uno a dos años de tratamiento a <2.0 µmol (<125 µg) en 24 h. Rara vez se alcanza un valor normal (0.3 a 0.8 µmol

[20 a 50 µg]) durante el primer decenio de tratamiento y despertará la preocupación respecto a un tratamiento excesivo (deficiencia de cobre), cuyo primer signo es anemia o leucopenia, y a veces ambas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Brewer GJ et al: Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. Arch Neurol 60:379, 2003 [PMID: 12633149]

Brewer GJ: Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease. Proc Soc Ex Biol Med 223:39, 2000 [PMID: 10632959]

Brewer GJ: Treatment of Wilson's disease with zinc: XV. Long-term follow-up studies. J Lab Clin Med 132:264, 1998 [PMID: 9794697]

Bull PC et al: The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. Nature Genet 5:327, 1993 [PMID: 8298639]

Cox DW, Roberts EA: Wilson Disease. GeneClinics, University of Washington, Seattle. Online. Available at *http://www.geneclinics.org/profiles/wilson/details.html*

Schilsky ML et al: Liver transplantation for Wilson's disease: Indications and outcome. Hepatology 19:583, 1994 [PMID: 8119682]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades por almacenamiento lisosómico: introducción

Los *lisosomas* son organitos subcelulares cuyo contenido de hidrolasas específicas permiten el procesamiento o la degradación dirigidos de proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos. Hay más de 30 diferentes enfermedades por almacenamiento lisosómico, que se han clasificado con base en el material almacenado (cuadro 340-1). En este capítulo se revisarán los trastornos más preponderantes en adultos, como la enfermedad de Fabry, la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann-Pick. Las enfermedades por almacenamiento lisosómico deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes que experimentan degeneración neurológica, muscular o renal y hepatomegalia, esplenomegalia, miocardiopatía o displasias y deformaciones esqueléticas inexplicables. Los datos clínicos son específicos de cada enfermedad, y el diagnóstico definitivo se efectúa mediante estudios enzimáticos.

Cuadro 340-1. Algunas enfermedades por almacenamiento lisosómico

						Características clínicas				
Trastorno[a]	**Déficit enzimático**	**Material almacenado**	**Tipos clínicos (comienzo)**	**Herencia**	**Alteraciones neurológicas**	**Crecimiento del hígado y/o del bazo**	**Enfermedad esquelética**	**Oftalmológicas**	**Hematológicas**	**Características diferenciales**
MUCOPOLISACARIDOSIS (MPS)										
MPS I H, Hurler (136)	α-L-Iduronidasa	Sulfato de dermatano Sulfato de heparano	Infantil	AR	Retraso mental	+++	++++	Opacidad corneal	Linfocitos vacuolados	Facies tosca, afección cardiovascular, rigidez articular
MPS I H/S, Hurler/Scheie			Intermedia		Retraso mental					
MPS I S, Scheie			Adulto		Ninguna					
MPS II, Hunter (136)	Sulfatasa de iduronato	Sulfato de dermatano Sulfato de heparano	Infantil grave Juvenil leve	Ligada a X	Retraso mental, menos intenso en la forma leve	+++	++++	Degeneración retiniana, no opacidad corneal	Linfocitos granulados	Facies tosca, afección cardiovascular, rigidez articular, lesiones cutáneas en guijarros característicos
MPS III A, Sanfilippo A (136)	Heparán-*N*-sulfatasa	Sulfato de heparano	Lactancia tardía	AR	Retraso mental grave	+	+	No	Linfocitos granulados	Facies ligeramente tosca

MPS III B, Sanfilippo B	*N*-acetilglucosaminidasa-α	Sulfato de heparano	Lactancia tardía	AR	Retraso mental grave	+	+	No	Linfocitos granulados	Facies ligeramente tosca
MPS III C, Sanfilippo C	Acetil-CoA: Glucosaminida alfa *N*-acetiltransferasa	Sulfato de heparano	Lactancia tardía	AR	Retraso mental grave	+	+	No	Linfocitos granulados	Facies ligeramente tosca
MPS III D, Sanfilippo D	Sulfatasa de *N*-acetilglucosamina-6-sulfato	Sulfato de heparano	Lactancia tardía	AR	Retraso mental grave	+	+	No	Linfocitos granulados	Facies ligeramente tosca
MPS IV A, Morquio (136)	Sulfatasa de *N*-acetilgalactosamina-6-sulfato	Sulfato de keratano	Infancia	AR	Ninguna	+	++++	Opacidad corneal	Neutrófilos granulados	Deformidad esquelética característica, hipoplasia odontoide, valvulopatía aórtica
		6-Sulfato de condroitina								
MPS VI B, Morquio (136)	Galactosidasa beta		Infancia	AR	Ninguna	±	++++			
MPS VI, Maroteaux-Lamy (136)	Arilsulfatasa B	Sulfato de dermatano	Lactancia tardía	AR	Ninguna	++	++++	Opacidad corneal	Neutrófilos y linfocitos granulados	Facies tosca, valvulopatía cardíaca
MPS VII (136)	Glucuronidasa beta	Sulfato de dermatano	Neonatal	AR	Retraso mental, ausente en algunos adultos	+++	+++	Opacidad corneal	Neutrófilos granulados	Facies tosca, afección vascular, hidropesía fetal en la forma neonatal
		Sulfato de heparano	Infantil							
			Adulto							
GANGLIOSIDOSIS GM$_2$										
Enfermedad de Tay-Sachs (153)	Hexosaminidasa beta A	Gangliósidos GM_2	Infantil	AR	Retraso mental, convulsiones, forma juvenil tardía	No	No	Manchas color cereza en la forma infantil	No	Macrocefalia, hiperacusia en la forma infantil
			Juvenil							
Enfermedad de Sandhoff (153)	Hexosaminidasas beta A y B	Gangliósidos GM_2	Infantil	AR	Retraso mental, convulsiones	++	±	Manchas cereza	No	Macrocefalia, hiperacusia
GLUCOESFINGOLIPIDOSIS NEUTRAS										
Enfermedad de Fabry (150)	Galactosidasa alfa A	Globotriaosilceramida	Infancia	Ligada a X	Acroparestesias dolorosas	No	No	Distrofia corneal, lesiones vasculares	No	Angioqueratomas cutáneos, hipohidrosis
Enfermedad de Gaucher (146)	Glucosidasa beta ácida	Glucosilceramida	Tipo 1	AR	No	++++	++++	No	Células de Gaucher en la médula ósea, citopenias	Forma adulta muy variable
			Tipo 2		++++	+++	+	Movimientos oculares		
			Tipo 3		++	++++	++++	Movimientos oculares		

Enfermedad de Niemann-Pick A y B (144)	Esfingomielinasa	Esfingomielina	Neuronopática, tipo A No neuronopática, tipo B	AR	Retraso mental y convulsiones	++++	No Osteoporosis	Degeneración macular	Células espumosas en la médula ósea	Infiltrados pulmonares Insuficiencia pulmonar
GLUCOPROTEINOSIS										
Fucosidosis (140)	Fucosidasa alfa	Glucopéptidos, oligosacáridos	Infantil Juvenil	AR	Retraso mental	++	++	No	Linfocitos vacuolados, células espumosas	Cara tosca, angioqueratomas en la forma juvenil
Manosidosis alfa (140)	Manosidasa alfa	Oligosacáridos	Infantil Variante leve	AR	Retraso mental	+++	++	Cataratas, opacidad corneal	Linfocitos vacuolados, neutrófilos granulados	Cara tosca, lengua grande
Manosidosis beta (140)	Manosidasa beta	Oligosacáridos		AR	Retraso mental, convulsiones		++	No	Linfocitos vacuolados, células espumosas	Angioqueratomas
Aspartilglucosaminuria (140)	Aspartilglucosaminidasa	Aspartilglucosamina, glucopéptidos	Comienzo en los adultos jóvenes	AR	Retraso mental	±	++	No	Linfocitos vacuolados, células espumosas	Cara tosca
Sialidosis (140)	Neuraminidasa	Sialiloligosacáridos	Tipo I, congénito Tipo II, formas infantil y juvenil	AR	Mioclonías, retraso mental	++ menos en el tipo 1	++, menos en el tipo 1	Manchas cereza	Linfocitos vacuolados	Fenotipo MPS en el tipo II
MUCOLIPIDOSIS (ML)										
ML-II, enfermedad de células I (138)	Fosfotransferasa de UDP-*N*-acetilglucosamina-1	Glucoproteínas, glucolípidos	Infantil	AR	Retraso mental	±	++++	Opacidad corneal	Neutrófilos vacuolados y granulados	Cara tosca, ausencia de mucopolisacariduria, hipoplasia gingival
ML-III, polidistrofia seudo-Hurler (138)	Fosfotransferasa de UDP-*N*-acetilglucosamina-1	Glucoproteínas, glucolípidos	Infantil tardía	AR	Retraso mental leve	No	+++	Opacidad corneal, retinopatía leve, astigmatismo hiperópico		Cara tosca, rigidez en manos y hombros
LEUCODISTROFIAS										
Enfermedad de Krabbe (147)	Galactosilceramidasa	Galactosilceramida, galactosilesfingosina	Infantil	AR	Retraso mental	No	No	No	No	Células globoides en la sustancia blanca
Leucodistrofia metacromática (148)	Arilsulfatasa A	Sulfato de cerebrósido	Infantil Juvenil Adulto	AR	Retraso mental, demencia, y psicosis en adultos	No	No	Atrofia óptica	No	Alteraciones de la marcha en la forma lactante tardía

Déficit múltiple de sulfatasa (149)	Cisteína del sitio activo para la enzima convertidora de C_a-formilglicina	Sulfátidos, mucopolisacáridos	Infantil tardía	AR	Retraso mental	+	++	Degeneración retiniana	Células vacuoladas y granuladas	Ausencia de actividad de todas las sulfatasas celulares conocidas
TRASTORNOS DE LOS LÍPIDOS NEUTROS										
Enfermedad de Wolman (142)	Lipasa lisosómica ácida	Ésteres de colesterol, triglicéridos	Infantil	AR	Retraso mental leve	+++	No	No	No	Calcificación suprarrenal
Enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesteril (142)	Lipasa lisosómica ácida	Ésteres de colesteril	Infancia	AR	No	Hepatomegalia	No	No	No	Cirrosis
Enfermedad de Farber (142)	Ceramida ácida	Ceramida	Infantil Juvenil	AR	Retraso mental ocasional	+/−	No	Degeneración macular	No	Artropatía, nódulos subcutáneos

[a] Los números entre paréntesis se refieren a los capítulos de Scriver et al., 8a. edición, para los detalles sobre las revisiones.

Nota: AR, autosómica recesiva.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogénesis de las enfermedades del almacenamiento lisosómico

La biogénesis lisosómica abarca la síntesis continua de hidrolasas, proteínas constitutivas de la membrana y nuevas membranas. Los lisosomas se originan de la fusión de vesículas de la red *trans* Golgi (*trans-Golgi network*, TGN) con endosomas tardíos. La maduración de las vesículas de la TGN se acompaña de acidificación vesicular progresiva, y este gradiente facilita la disociación dependiente del pH de receptores y ligandos, así como la activación de las hidrolasas lisosómicas.

Las anormalidades en cualquier etapa de la biosíntesis pueden alterar la activación enzimática y dar por resultado un trastorno por almacenamiento lisosómico. Luego del corte de la secuencia líder, los oligosacáridos complejos sufren modificaciones durante el tránsito por el sistema de Golgi, que incluyen la modificación de la manosa-6-fosfato de las cadenas de oligosacáridos abundantes en manosa de muchas hidrolasas lisosómicas solubles. Las proteínas que integran los lisosomas o su membrana se acomodan en la membrana o en el interior del lisosoma obedeciendo diferentes señales. Simultáneamente ocurren procesos de fosforilación, sulfatación, procesamiento hidrolítico adicional y ensamblaje macromolecular de los heterómeros. Estos procesos son de gran importancia para la acción enzimática y las alteraciones pueden provocar múltiples deficiencias enzimáticas y proteínicas.

La vía final común de las enfermedades por almacenamiento lisosómico es la acumulación de macromoléculas específicas dentro de los tejidos y las células que normalmente tienen un flujo elevado de estos sustratos. La mayor parte de las deficiencias de enzimas lisosómicas son resultado de mutaciones de punto o redistribuciones genéticas en un locus que codifica a una sola hidrolasa lisosómica. Sin embargo, algunas mutaciones causan deficiencias de varias hidrolasas lisosómicas diferentes al alterar a las enzimas y proteínas que participan en la orientación de la acción, las modificaciones del sitio activo o la relación o el tráfico moleculares. Todas estas enfermedades se heredan como trastornos autosómicos recesivos, salvo la de Hunter (mucopolisacaridosis de tipo II) y la de Fabry, que son entidades patológicas ligadas al cromosoma X. La acumulación del sustrato deforma al lisosoma provocando graves consecuencias patológicas. Además, las cantidades anormales de metabolitos pueden tener efectos farmacológicos importantes en la fisiopatología de la enfermedad.

En el caso de muchas enfermedades lisosómicas, los sustratos acumulados se sintetizan de manera endógena dentro de los tejidos afectados. Otras enfermedades tienen mayor abastecimiento de

sustratos exógenos. Por ejemplo, en la enfermedad de Fabry y en el almacenamiento de ésteres de colesterol se depositan por captación mediada por receptores de lipoproteínas de baja densidad, y en la enfermedad de Gaucher tipo 1 por fagocitosis. El término *hipótesis del umbral* se refiere a un nivel de actividad enzimática por debajo del cual se desarrolla enfermedad. En consecuencia, los cambios pequeños de la actividad enzimática cerca del umbral pueden producir la enfermedad o prevenirla. Un elemento de importancia crítica en este modelo consiste en que la actividad de las enzimas se puede ver afectada por cambios en el flujo de sustrato debido a factores genéticos, recambio de células, recirculación o demandas metabólicas. De esta manera, una determinada concentración enzimática residual puede ser suficiente para el sustrato en ciertos tejidos y células, pero no en otros.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos seleccionados

Enfermedad de Tay-Sachs

Cerca de uno de cada 30 judíos de origen asquenazí son portadores de la enfermedad de Tay-Sachs, causada por deficiencia total de hexosaminidasa A (Hex A). La forma infantil es una enfermedad neurodegenerativa letal con macrocefalia, pérdida de las capacidades motoras, intensificación de la reacción de sobresalto y mancha retiniana de color rojo de cereza. La forma de iniciación juvenil se manifiesta con ataxia y demencia, y el paciente fallece entre los 10 y los 15 años de edad. La variante del trastorno que se inicia en la vida adulta se caracteriza por antecedentes de torpeza durante la infancia, debilidad motora progresiva en la adolescencia; durante la edad adulta se añaden síntomas espinocerebelosos, de la neurona motora inferior y disartria. La inteligencia se va mermando con lentitud, y es frecuente la psicosis. Es recomendable la búsqueda e identificación de portadores de la enfermedad de Tay-Sachs en la población judía de origen asquenazí. La *enfermedad de Sandhoff* es casi idéntica a la enfermedad de Tay-Sachs, pero se acompaña además de esplenomegalia y displasias óseas.

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es un trastorno ligado a X que resulta de mutaciones en el gen de la galactosidasa alfa. La prevalencia estimada en varones hemicigotos es de uno en 40 000. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se manifiesta con angioqueratomas (lesiones cutáneas telangiectásicas), hipohidrosis, opacidades corneales y del cristalino, acroparestesias y lesión de vasos pequeños de riñón, corazón y cerebro.

Los angioqueratomas y las acroparestesias pueden aparecer durante la infancia, lo cual facilita el diagnóstico temprano cuando se sospecha éste. Los angioqueratomas son lesiones punteadas de color rojo oscuro a azul negruzco, planas o ligeramente elevadas, por lo general simétricas, y no se blanquean a la presión. Varían entre manchas apenas visibles y lesiones de varios milímetros de diámetro, y su número y su tamaño tienden a aumentar con el paso de la edad. Suelen ser más densas desde el ombligo hasta las rodillas, la "zona del traje de baño", pero pueden aparecer en cualquier sitio, incluso las superficies mucosas. Estas lesiones cutáneas aparecen también en la enfermedad angioqueratómica escrotal de Fordyce y en varias otras enfermedades del almacenamiento lisosómico. Las lesiones de la córnea y el cristalino, que se identifican durante el examen con lámpara de hendidura, ayudan a establecer el diagnóstico. Los episodios debilitantes

de acroparestesias se manifiestan por crisis de dolor quemante en manos, pies y porciones proximales de las extremidades que pueden durar entre minutos y días. Los cambios de temperatura ambiental, el ejercicio, la fatiga o la fiebre precipitan los ataques. El dolor abdominal puede parecer apendicitis o cólico renal. Entre el segundo y el cuarto decenios de la vida aparecen proteinuria, isostenuria y disfunción renal progresiva. Entre el tercero y el cuarto decenios tienden a producirse hipertensión, hipertrofia del ventrículo izquierdo, dolor precordial de tipo anginoso con o sin isquemia o infarto del miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva. También hay linfedema de las piernas sin hipoproteinemia y crisis de diarrea. Los pacientes que no reciben tratamiento mueren por insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. Las variantes con actividad residual de galactosidasa alfa pueden tener manifestaciones tardías limitadas al sistema cardiovascular que dan la impresión de miocardiopatía hipertrófica. Hasta 70% de las mujeres heterocigotas tienen manifestaciones clínicas del sistema nervioso central (SNC) y corazón, pero no suelen desarrollar insuficiencia renal.

La fenilhidantoína y la carbamazepina disminuyen los episodios de acroparestesias y sus manifestaciones crónicas. En los pacientes con insuficiencia renal la hemodiálisis crónica o el trasplante de riñón pueden ser medidas terapéuticas que les salvan la vida. El tratamiento enzimático depura los lípidos almacenados en diversos tejidos, en particular en las células los endotelios vasculares renal, cardíaco y cutáneo. La insuficiencia renal es irreversible. Es probable que el tratamiento enzimático oportuno prevenga las complicaciones que ponen en peligro la vida o, al menos, vuelva más lento su avance.

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo causado por un defecto en la actividad de la glucosidasa beta ácida; se han descrito más de 175 mutaciones. Las variantes de la enfermedad se clasifican con base en la ausencia o presencia y gravedad de la afección neuropática.

La *enfermedad de Gaucher tipo 1* es un trastorno no neuropático que puede manifestarse en la infancia o en la edad adulta con afección visceral lenta o rápidamente progresiva. La edad promedio en el momento del diagnóstico es de cerca de 20 años en las poblaciones caucásicas y un poco menor en otros grupos. Este patrón de presentación es típicamente bimodal, con picos de incidencia máxima entre menos de 10 y 15 años de edad, y alrededor de los 25 años. Los pacientes más jóvenes tienen hepatoesplenomegalia y hematocitopenias más acentuadas, mientras que en el grupo de mayor edad es mayor la tendencia a la enfermedad ósea crónica. Virtualmente todos los pacientes sintomáticos presentan hepatoesplenomegalia, ya sea leve o masiva. La intensidad de la anemia y la trombocitopenia acompañantes es variable, sin relación lineal con el tamaño del hígado o del bazo. Es poco frecuente la disfunción hepática grave. Los infartos esplénicos pueden producir un cuadro de abdomen agudo. La hipertensión pulmonar y la acumulación de células de Gaucher en los alvéolos son poco frecuentes, pero potencialmente fatales y pueden aparecer en cualquier momento.

Todos los pacientes con enfermedad de Gaucher experimentan infiltración no uniforme de la médula ósea por macrófagos cargados de lípidos que se denominan *células de Gaucher.* Este fenómeno puede tener como consecuencia taponamiento medular e infarto, isquemia, necrosis y destrucción de hueso cortical. La afección de la médula ósea se extiende desde las porciones proximales de las extremidades hacia las distales y puede abarcar también al esqueleto axial y causar colapso vertebral. Además de la afección de la médula ósea, la remodelación del hueso está alterada; la pérdida del calcio óseo total da por resultado osteopenia, osteoporosis, infarto avascular y fracturas vertebrales por compresión que lesionan la médula espinal. Son frecuentes la necrosis aséptica de la cabeza del fémur y la fractura del cuello femoral. No se ha aclarado del todo el mecanismo por medio del cual los macrófagos de la médula ósea interactúan con los osteoclastos y osteoblastos para producir la enfermedad. El dolor óseo crónico difuso puede ser debilitante y estar mal relacionado con los datos radiográficos. Las "crisis óseas" se acompañan de dolor localizado muy intenso y, en ocasiones, eritema local, fiebre y leucocitosis. Algunos pacientes sufren crisis frecuentes, en tanto que otros sólo tienen una. Estos episodios representan infartos agudos del hueso que se manifiestan en las imágenes nucleares como falta de captación de agentes de pirofosfato. Debe excluirse la presencia de osteomielitis mediante cultivos apropiados.

El diagnóstico se establece al encontrar disminución importante de la actividad de glucosidasa beta ácida (0 a 20% de lo normal) en las células nucleadas. La enzima no se encuentra en los líquidos corporales. La sensibilidad de las pruebas enzimáticas es mala para la identificación de los sujetos heterocigotos; se prefieren las pruebas moleculares cuando se conocen las mutaciones. La frecuencia de la enfermedad varía entre uno de cada 1 000 judíos asquenazí y menos de uno de cada 100 000 en otros grupos étnicos. Aproximadamente uno de cada 12 a 15 judíos asquenazí es portador del alelo de la enfermedad de Gaucher. Son cuatro las mutaciones frecuentes en casi 90 a 95% de los pacientes afectados: N370S (1226G), 84GG (una inserción G en la posición 84 del cDNA), L444P (1448C) e IVS-2 (una mutación de unión 2 de intrón).

Los estudios de genotipo y fenotipo indican una correlación significativa, aunque no absoluta, entre el tipo y la gravedad de la enfermedad y el genotipo de la glucosidasa beta ácida. La mutación más frecuente en la población judía asquenazí (N370S) comparte una relación de 100% con la enfermedad de Gaucher del tipo 1 no neuropática. Los genotipos N370S/N370S y N370S/otros genotipos de alelos mutantes se acompañan de enfermedad menos grave de iniciación tardía y enfermedad más grave de iniciación temprana, respectivamente. Hasta 50 a 60% de los pacientes con el genotipo N370S/N370S son miembros asintomáticos de familias afectadas. Los otros alelos son L444P (muy baja actividad), 84GG (mutación completa) o IVS-2 (mutación completa) y además alelos raros privados o no reconocidos. Los pacientes L444P/L444P experimentan casi siempre una enfermedad de iniciación temprana que amenaza su vida o que al menos es muy grave, y muchos de ellos desarrollan afección del SNC en algún momento durante los dos primeros decenios de su vida.

El tratamiento sintomático de las citopenias sanguíneas y las operaciones de restitución de las articulaciones siguen teniendo una función muy importante en la asistencia de estos pacientes. Sin

embargo, en la actualidad la administración de enzimas es el tratamiento de elección para los pacientes gravemente afectados pues disminuye la hepatoesplenomegalia y mejora la afección de la médula ósea y los problemas hematológicos con eficacia y seguridad. El tratamiento de restitución hormonal disminuye la magnitud de la enfermedad ósea, pero no la elimina. Los pacientes adultos pueden beneficiarse del tratamiento adjunto con bisfosfonatos, que mejoran la mineralización ósea.

La *enfermedad de Gaucher tipo 2* es un trastorno raro y grave del SNC que provoca la muerte hacia los dos años de edad. La *enfermedad de Gaucher tipo 3* tiene manifestaciones muy variables en el SNC y las vísceras. Puede presentarse en los primeros años de la infancia como enfermedad visceral masiva que avanza rápidamente y afección del SNC de avance lento o no progresivo, aparecer durante la adolescencia como demencia, o hacerlo al principio de la edad adulta con convulsiones mioclónicas incontrolables y rápidamente progresivas y afección visceral leve. La afección visceral en el tipo 3 de la enfermedad es casi idéntica a la observada en la del tipo 1, pero en general más grave. Los datos iniciales del SNC pueden estar limitados a alteraciones del seguimiento lateral con la mirada, que pueden conservarse estáticos durante decenios. El retraso mental puede avanzar lentamente o permanecer sin cambios. Esta variante tiene su incidencia máxima entre individuos de origen sueco.

Enfermedad de Niemann-Pick

Este es un trastorno autosómico recesivo causado por defectos de la esfingomielinasa ácida. El tipo A de la enfermedad se distingue del tipo B por la edad temprana de inicio y afección progresiva del SNC. El trastorno del tipo A se inicia, de manera característica, durante los seis primeros meses de la vida con deterioro neurológico rápidamente progresivo, espasticidad, detención del crecimiento y hepatoesplenomegalia masiva. En la forma B la hepatoesplenomegalia inicia más tarde y evoluciona de manera variable, pero al final se desarrolla cirrosis y los hepatocitos son reemplazados por células espumosas. Los individuos afectados desarrollan enfermedad pulmonar progresiva con disnea, hipoxemia y un patrón infiltrativo reticular en las radiografías de tórax. Se encuentran células espumosas en alvéolos, vasos linfáticos y arterias de los pulmones. La enfermedad hepática o pulmonar progresiva causa la muerte durante la adolescencia o al inicio de la vida adulta.

El diagnóstico se establece al identificar una disminución importante en la actividad de la esfingomielinasa (1 a 10% de lo normal) en las células nucleadas. No se cuenta con tratamiento específico para la enfermedad de Niemann-Pick y tampoco se ha demostrado la eficacia del trasplante de hígado o médula ósea. Se espera que pronto se lleven a cabo estudios clínicos sobre el tratamiento enzimático.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Risch N: *Molecular epidemiology of Tay-Sachs disease*. Adv Genet 44:233, 2001 [PMID: 11596986]

Schiffmann R, Brady RO: *New prospects for the treatment of lysosomal storage diseases*. Drugs 62:733, 2002 [PMID: 11929328]

Scriver CR et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001

Zhao H, Grabowski GA: *Gaucher disease: Perspectives on a prototype lysosomal disease*. Cell Mol Life Sci 59:694, 2002 [PMID: 12022475]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

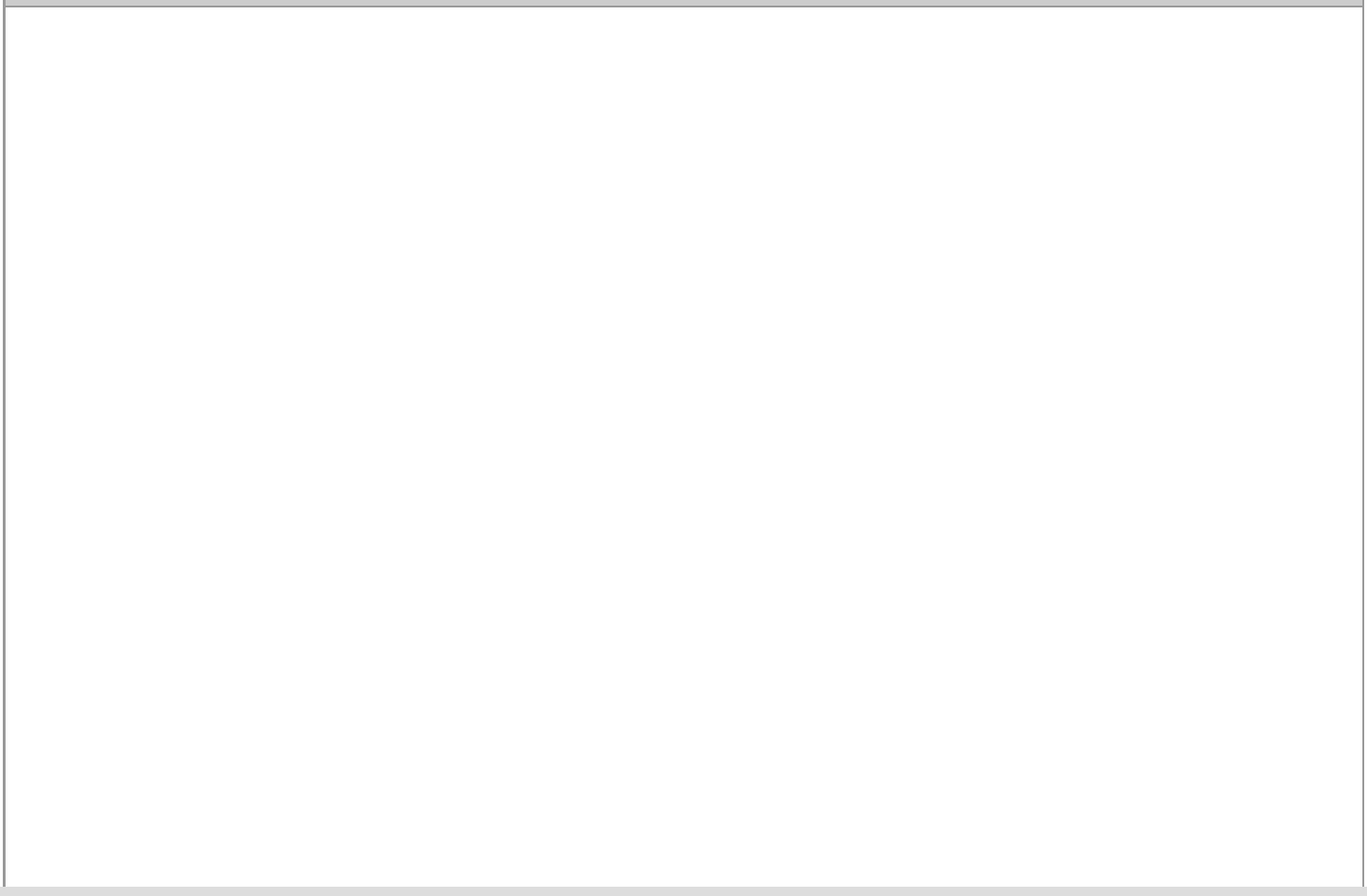
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

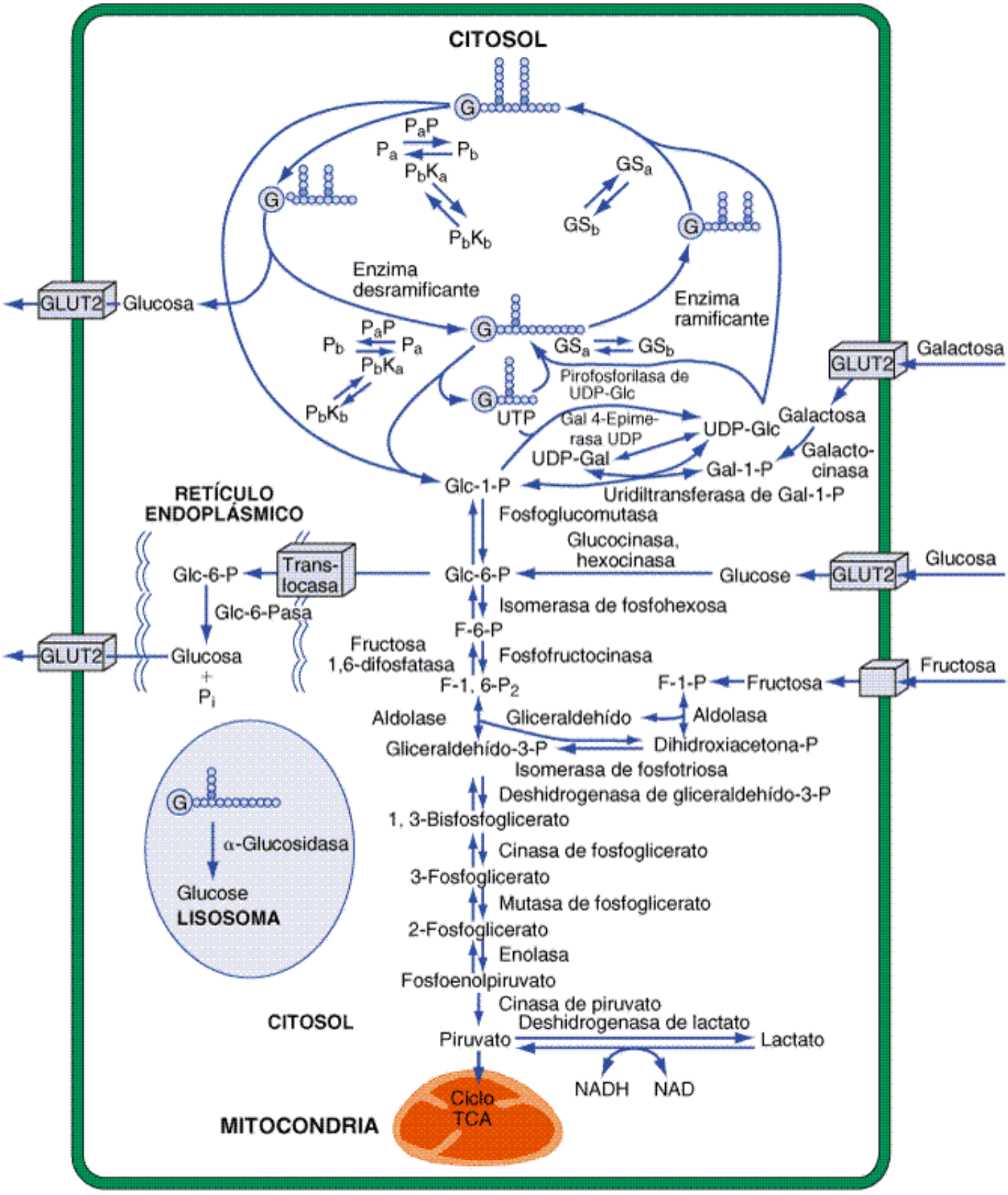
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades por depósito de glucógeno y otros trastornos hereditarios del metabolismo de los carbohidratos: introducción

El metabolismo de los carbohidratos desempeña una función vital para la célula al proveerle la energía requerida para la mayor parte de sus procesos metabólicos. En la figura 341-1 se ilustran las vías bioquímicas importantes que participan en el metabolismo de los carbohidratos. La glucosa es el sustrato principal del metabolismo energético en el ser humano. Su metabolismo genera trifosfato de adenosina (ATP) por las vías de la glucólisis y la fosforilación oxidativa mitocondrial. Este azúcar se obtiene de los polisacáridos de la dieta, primordialmente almidón, y de los disacáridos como lactosa, maltosa y sacarosa. La galactosa y la fructosa son otros dos monosacáridos que sirven de combustible para el metabolismo celular; sin embargo, su función como fuentes de energía es mucho menos importante que la de la glucosa. La galactosa se deriva de la lactosa (galactosa + glucosa), que se encuentra en los productos lácteos y es un componente importante de ciertos glucolípidos, glucoproteínas y glucosaminoglucanos. Las dos fuentes dietéticas de fructosa son sacarosa (fructosa + glucosa), nutrimento edulcorante empleado con frecuencia, y la propia fructosa, que se encuentra en frutas, vegetales y mieles.

FIGURA 341-1.




CITOSOL
G
PaP
Pa
Pb
PbKa
PbKb
GSa
GSb
Enzima desramificante
Enzima ramificante
GLUT2
Glucosa
Galactosa
Pirofosforilasa de UDP-Glc
UTP
Gal 4-Epimerasa UDP
UDP-Glc
UDP-Gal
Gal-1-P
Galactocinasa
Glc-1-P
Uridiltransferasa de Gal-1-P
Fosfoglucomutasa
RETÍCULO ENDOPLÁSMICO
Glucocinasa, hexocinasa
Glc-6-P
Translocasa
Glucose
Isomerasa de fosfohexosa
F-6-P
Glc-6-Pasa
Fructosa 1,6-difosfatasa
Fosfofructocinasa
F-1, 6-P2
F-1-P
Fructosa
Aldolasa
Aldolase
Gliceraldehído
Gliceraldehído-3-P
Dihidroxiacetona-P
Isomerasa de fosfotriosa
Deshidrogenasa de gliceraldehído-3-P
1, 3-Bisfosfoglicerato
Cinasa de fosfoglicerato
3-Fosfoglicerato
Mutasa de fosfoglicerato
2-Fosfoglicerato
Enolasa
Fosfoenolpiruvato
Cinasa de piruvato
Deshidrogenasa de lactato
Piruvato
Lactato
NADH
NAD
Ciclo TCA
MITOCONDRIA
α-Glucosidasa
LISOSOMA
Pi

Rutas metabólicas implicadas en las enfermedades por depósito de glucógeno y los trastornos de la galactosa y la fructosa. Las abreviaturas no convencionales son las siguientes: GS_a, glucógeno sintasa activa (*active glycogen synthase*); GS_b, glucógeno sintasa inactiva (*inactive glycogen synthase*); P_a, fosforilasa activa (*active phosphorylase*); P_b, fosforilasa inactiva (*inactive phosphorylase*); P_aP, fosforilasa a fosfatasa (*phosphorylase a phosphatase*); P_bK_a, fosforilasa b cinasa activa (*active phosphorylase* b *kinase*); P_bK_b, fosforilasa b cinasa inactiva (*inactive phosphorylase* b *kinase*); G, glucogenina, la proteína cebadora para la síntesis de glucógeno. NADH, nicotinamida y adenina reducido (*nicotinamide adenine dinucleotide*); NAD, dinucleótido de nicotina y adenina (*nicotine adenine dinucleotide*) (en su forma reducida, NADH). [Modificado de *AR Beaudet:* en *KJ Isselbacher et al (eds.): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13a ed., New York, McGraw-Hill, 1994, p 1855.*]

El glucógeno, la forma en la que se almacena la glucosa en las células animales, está compuesto por residuos de glucosa unidos en cadenas rectas por enlaces α1-4, las cuales se ramifican a intervalos de cuatro a 10 residuos por medio de enlaces α1-6. El glucógeno es una molécula en forma de árbol que puede alcanzar un peso molecular de muchos millones; puede agregarse para formar estructuras que se reconocen mediante microscopia electrónica. Las alteraciones en el metabolismo del glucógeno producen una acumulación de este azúcar complejo en los tejidos; de aquí el nombre *enfermedades por almacenamiento de glucógeno.* Los defectos de la gluconeogénesis o las vías glucolíticas, que incluyen las alteraciones en el metabolismo de la galactosa y la fructosa, no suelen dar por resultado acumulación de glucógeno.

Las manifestaciones clínicas de los diversos trastornos del metabolismo de los carbohidratos difieren notablemente. Los síntomas varían desde manifestaciones innocuas hasta problemas letales. A diferencia de los trastornos del metabolismo de los lípidos, las mucopolisacaridosis y otras enfermedades del almacenamiento, el tratamiento dietético de muchos trastornos de los carbohidratos ha sido eficaz. Se han clonado todos los genes causantes de los defectos hereditarios del metabolismo de los carbohidratos y se han identificado mutaciones en ellos. Los progresos en los conocimientos sobre las bases moleculares de estas enfermedades se están empleando para mejorar el diagnóstico y el tratamiento, y algunos de estos trastornos son candidatos a la restitución enzimática y los primeros estudios sobre el tratamiento génico.

Las enfermedades por depósito de glucógeno se clasificaron históricamente de forma numérica en el mismo orden en el que se identificaron los defectos enzimáticos. Estos trastornos también se pueden clasificar de acuerdo al órgano afectado y a las manifestaciones clínicas, que es el sistema que se utiliza en este capítulo (cuadro 341-1). La frecuencia global de todas las formas de enfermedad por depósito de glucógeno es de alrededor de uno en 20 000 nacidos vivos. La mayor parte se hereda de forma autosómica recesiva, aunque el déficit de cinasa de fosfoglicerato y una forma de déficit de cinasa de fosforilasa son trastornos ligados al cromosoma X. Los trastornos infantiles más frecuentes son el déficit de glucosa-6-fosfatasa (tipo I), el déficit de glucosidasa alfa ácida lisosómica (tipo II), el déficit de la enzima desramificante (tipo III) y el déficit de cinasa de fosforilasa hepática (tipo IX). El trastorno más frecuente del adulto es el déficit de miofosforilasa (tipo V, o enfermedad de McArdle).

Cuadro 341-1. Características de las enfermedades por depósito de glucógeno y los trastornos de la galactosa y la fructosa

Tipo / nombre común	Déficit básico	Característica clínica	Comentarios
GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS			
Trastornos con hepatomegalia e hipoglucemia			
Ia/von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Retraso del crecimiento, hepatomegalia y nefromegalia, hipoglucemia, elevación de lactato, colesterol, triglicéridos y ácido úrico en sangre	Frecuente, hipoglucemia grave
Ib	Glucosa-6-fosfato translocasa	Igual que en Ia, además de neutropenia y disfunción de los neutrófilos	Complicaciones tardías en adultos
IIIa/Cori o Forbes	Enzima desramificante hepática y muscular	Niñez: hepatomegalia, retraso del crecimiento, debilidad muscular, hipoglucemia, hiperlipidemia, elevación de las transaminasas hepáticas; los síntomas hepáticos mejoran con la edad	Aproximadamente el 10% del tipo I
		Edad adulta: atrofia y debilidad muscular, inicio en el tercero o cuarto decenio de la vida; miocardiopatía variable	Frecuente, hipoglucemia de gravedad intermedia
IIIB	Enzima desramificante hepática (actividad normal de la desramificante muscular)	Síntomas hepáticos similares a los del tipo IIIA; ausencia de sintomatología muscular	La cirrosis hepática puede aparecer en la edad adulta
VI/Hers	Fosforilasa hepática	Hepatomegalia, hipoglucemia leve, hiperlipidemia y cetosis; los síntomas mejoran con la edad	Aproximadamente el 15% del tipo III
IX/déficit de cinasa de fosforilasa	Subunidad alfa de la cinasa de fosforilasa hepática	Igual que el tipo IV	Infrecuente, glucogenosis "benigna"
0/déficit de sintasa de glucógeno	Sintasa de glucógeno	Hipoglucemia y cetosis en ayunas; elevación del ácido láctico e hiperglucemia tras la ingestión de glucosa	Frecuente, "glucogenosis benigna" ligada al cromosoma X
XI/Fanconi-Bicket	Transportador de la glucosa 2	Retraso del crecimiento, raquitismo, hepatomegalia, disfunción renal tubular proximal, alteración de la utilización de la glucosa y la galactosa	Disminución de los depósitos de glucógeno
Trastornos asociados con cirrosis hepática			
IV/Andersen	Enzima ramificante	Retraso del crecimiento, hipotonía, hepatoesplenomegalia, cirrosis hepática progresiva e insuficiencia (fallecimiento habitualmente antes de los cinco años); algunos casos no presentan progresión	Infrecuente, consanguinidad en el 70% de los casos

GLUCOGENOSIS MUSCULARES			
Trastornos con alteración de la energía muscular			
V/McArdle	Fosforilasa muscular	Intolerancia al ejercicio físico, calambres musculares, mioglobinuria con ejercicio extenuante, elevación de la CK	Una de las glucogenosis más infrecuentes; existen otras variantes neuromusculares
VII/Tauri	Fosfofructocinasa: subunidad M	Igual que el tipo V, además de hemólisis compensadora	Frecuente, predominio en los varones
Déficit de cinasa de fosfoglicerato	Cinasa de fosfoglicerato	Igual que el tipo V, con hallazgos adicionales de anemia hemolítica y disfunción del SNC	Prevalente en los judíos asquenazíes y los japoneses
Déficit de mutasa de fosfoglicerato	Mutasa de fosfoglicerato: subunidad M	Igual que el tipo V	Infrecuente, ligada al cromosoma X
Déficit de deshidrogenasa de lactato	Deshidrogenasa de lactato: subunidad M	Igual que el tipo V, además de erupciones cutáneas eritematosas y rigidez uterina que provoca partos difíciles en las mujeres	Infrecuente, la mayoría de los pacientes son afroamericanos
Déficit de aldolasa A de fructosa 1,6-bisfosfato	Aldolasa A de fructosa 1,6-bisfosfato	Igual que el tipo V, más anemia hemolítica	Infrecuente
Déficit de cinasa de piruvato	Cinasa de piruvato: isoenzima muscular	Calambres musculares y/o debilidad muscular fija	Infrecuente
Déficit de cinasa de fosforilasa muscular	Cinasa de fosforilasa específica del músculo	Igual que el tipo V; algunos pacientes pueden presentar debilidad muscular y atrofia	Infrecuente
Déficit de enolasa beta	Enolasa beta muscular	Intolerancia al ejercicio	Infrecuente, autosómica recesiva
Trastornos con miopatía esquelética progresiva y/o miocardiopatía			
II/Pompe	Glucosidasa alfa ácida lisosómica	Infantil: hipotonía, debilidad muscular, aumento del tamaño del corazón e insuficiencia cardíaca, muerte precoz	Infrecuente
		Juvenil y edad adulta: debilidad musculoesquelética y atrofia progresivas; la musculatura proximal y respiratoria está gravemente afectada	Frecuente; indetectable, o niveles muy bajos de actividad enzimática en la forma infantil; actividad enzimática residual en la forma de inicio tardío
Déficit de cinasa de fosforilasa cardíaca	Cinasa de fosforilasa específica del músculo cardíaco	Miocardiopatía grave e insuficiencia cardíaca precoz	Muy infrecuente
TRASTORNOS DE LA GALACTOSA			
Galactosemia con déficit de uridiltransferasa	Uridiltransferasa de galactosa 1-fosfato	Vómitos, hepatomegalia, ictericia, cataratas, aminoaciduria, retraso del crecimiento	Existen complicaciones a largo plazo, a pesar del diagnóstico y tratamiento precoces

Déficit de galactocinasa	Galactocinasa	Cataratas	Benigna
Déficit de galactosa 4-epimerasa de uridindifosfato	Galactosa 4-epimerasa de uridindifosfato	Similar al déficit de transferasa, con hipotonía y sordera nerviosa adicionales	Existen variantes benignas
TRASTORNOS DE LA FRUCTOSA			
Fructosuria esencial	Fructocinasa	Asintomática; sustancias reductoras en la orina	Benigna
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Aldolasa B de fructosa 1-fosfato	Vómitos, letargia, retraso del crecimiento, insuficiencia hepática	Buen pronóstico con diagnóstico precoz y restricción de la fructosa
Déficit de fructosa 1,6-difosfatasa	1,6-difosfatasa de fructosa	Hipoglucemia y acidosis láctica episódicas	Buen pronóstico, evitando el ayuno

Nota: CK, creatincinasa (*creatine kinase*); M, músculo; SNC, sistema nervioso central.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Glucogenosis hepáticas seleccionadas

Trastornos con hepatomegalia e hipoglucemia

Enfermedad por depósito de glucógeno tipo I (déficit de glucosa-6-fosfatasa o translocasa, enfermedad de von Gierke)

La enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo I se debe a un defecto de la glucosa-6-fosfatasa en hígado, riñón y mucosa intestinal. Se puede clasificar en dos subtipos: tipo Ia, en el que la enzima glucosa-6-fosfatasa es anómala, y tipo Ib, que se debe a un defecto en la translocasa que transporta la glucosa-6-fosfato a través de la membrana microsómica. Los defectos en los tipos Ia y Ib dan lugar a una conversión hepática inadecuada de la glucosa-6-fosfato en glucosa y, por tanto, hacen que los pacientes afectados sean susceptibles a la hipoglucemia en ayunas.

Estudios clínicos y de laboratorio

Las personas que sufren la enfermedad de tipo I pueden desarrollar hipoglucemia y acidosis láctica durante el período neonatal pero es más frecuente que se manifiesten por hepatomegalia entre los tres y los cuatro meses de edad. Un ayuno breve puede provocar hipoglucemia y acidosis láctica. Estos niños tienen a menudo rostros que parecen de muñeca con carrillos regordetes, extremidades relativamente delgadas, baja estatura y abdomen protuberante a causa de la hepatomegalia masiva; también hay nefromegalia, pero el bazo y corazón son de tamaño normal. Los hepatocitos se encuentran distendidos por glucógeno y grasa y contienen vacuolas prominentes llenas de lípidos. A pesar de la hepatomegalia, las concentraciones de enzimas hepáticas suelen ser normales o casi normales. Las alteraciones en la agregación y la adherencia plaquetarias que prolongan el tiempo de sangrado provocan moretones y epistaxis con facilidad. Además cursan con hiperuricemia. La hiperlipidemia se caracteriza por elevación de triglicéridos, colesterol y fosfolípidos.

Complicaciones a largo plazo

La gota suele volverse sintomática cerca de la pubertad como resultado de la hiperuricemia prolongada. Con frecuencia se retrasa la pubertad. Casi todas las mujeres tienen datos ecográficos sugerentes de ovarios poliquísticos; sin embargo, no manifiestan otras características clínicas del síndrome de ovario poliquístico como acné e hirsutismo. Debido a las anormalidades de los lípidos, estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir pancreatitis. La dislipidemia en conjunto con la

agregación eritrocítica elevada predisponen a la ateroesclerosis. Son frecuentes las fracturas y los signos radiográficos de osteopenia en los adultos, mientras que en los niños prepuberales está notablemente reducido el contenido mineral del radio. Hacia el segundo o el tercer decenio de la vida, la mayoría de los individuos con enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo I desarrollan adenomas hepáticos que pueden sangrar y, en algunos casos, se tornan malignos. La nefropatía es una complicación tardía grave. Casi todos los enfermos mayores de 20 años experimentan proteinuria y muchos tienen, además, hipertensión, litiasis renal, nefrocalcinosis y disminución de la depuración de creatinina. En algunos casos la función renal se deteriora y avanza a insuficiencia, la cual requiere diálisis o trasplante.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de tipo I se sospecha por las manifestaciones clínicas y las alteraciones en las concentraciones plasmáticas de lactato y de lípidos. Antes de la clonación de los genes de la glucosa-6-fosfatasa y de la translocasa de glucosa-6-fosfato, el diagnóstico definitivo requería de biopsia hepática para demostrar el déficit. En la actualidad, los análisis basados en las mutaciones genéticas suponen un método no cruento de diagnóstico para la mayor parte de los pacientes con enfermedad de tipos Ia y Ib.

Tratamiento

El tratamiento persigue mantener la glucemia dentro de límites normales y se lleva a cabo mediante la infusión nasogástrica continua de glucosa o a través de la administración oral de almidón de maíz no cocinado. El almidón de maíz crudo actúa como una forma de liberación lenta de glucosa y se administra a dosis de 1.6 g/kg cada 4 h a los lactantes menores de dos años de edad. A medida que el niño crece, el régimen de almidón de maíz se puede administrar cada 6 h y se puede dar por vía oral en forma líquida (1:2, peso:volumen) a una dosis de 1.75 a 2.5 g/kg de peso corporal. Debido a que la fructosa y la galactosa no se pueden convertir en glucosa libre, es necesario restringir su ingestión, así como administrar suplementos dietéticos de multivitaminas y calcio. El alopurinol es útil para disminuir la concentración de ácido úrico. La hiperlipidemia se puede reducir con fármacos que disminuyen los lípidos, como los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA y ácidos fíbricos. Los estudios preliminares sobre el tratamiento de la oligoalbuminuria, indicador temprano de disfunción renal en estos individuos, han demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) ofrecen beneficios. La complementación con citrato puede prevenir o mejorar la nefrocalcinosis y el desarrollo de cálculos urinarios.

Enfermedad por depósito de glucógeno de tipo III (déficit de enzima desramificante, dextrinosis límite)

La glucogenosis de tipo III se debe al déficit de una enzima desramificante del glucógeno. La enzima desramificante y la fosforilasa se encargan de la degradación completa del glucógeno; cuando la enzima desramificante está alterada, el glucógeno se degrada de manera incompleta y se

acumula un glucógeno anómalo que tiene cadenas externas cortas y que se parece a la dextrina límite.

Datos clínicos y de laboratorio

El déficit de la enzima desramificante del glucógeno produce hepatomegalia, hipoglucemia, talla corta, miopatía esquelética variable y miocardiopatía. Lo habitual es que el trastorno afecte al hígado y al músculo, y se denomina *glucogenosis tipo IIIa.* Sin embargo, en cerca del 15% de los pacientes, la enfermedad sólo afecta al hígado y se clasifica como *tipo IIIb.* La hepatomegalia y los síntomas hepáticos de la mayoría de los pacientes con el tipo III mejoran mucho con la edad y, por lo general, desaparecen después de la pubertad.

Durante la niñez se producen hipoglucemia, hiperlipidemia y elevación de las transaminasas hepáticas. A diferencia de la enfermedad de tipo I, la cetosis en ayunas es prominente y las concentraciones de lactato y ácido úrico en sangre son normales. En ocasiones se pueden utilizar los niveles séricos de cinasa de creatina para identificar los pacientes con afección muscular, aunque los valores normales no permiten excluir un déficit de la enzima muscular.

Diagnóstico

En la glucogenosis de tipo IIIa se puede demostrar el déficit de actividad de la enzima desramificante en el hígado, el músculo esquelético y el corazón. Por el contrario, los pacientes del tipo IIIb presentan déficit de enzima desramificante sólo en el hígado y no en el músculo. La asignación definitiva del subtipo en esta enfermedad se hacía por medio de determinaciones enzimáticas, tanto en hígado como en músculo. Actualmente, los análisis basados en el DNA ofrecen un método no cruento para tipificar el trastorno en la mayoría de los pacientes.

Tratamiento

El tratamiento dietético de la enfermedad de tipo III no es tan imprescindible como en el tipo I. Cuando existe hipoglucemia, suelen ser eficaces las comidas frecuentes con elevado contenido en hidratos de carbono o con suplementos de almidón de maíz, así como la administración nocturna de alimentación mediante sonda gástrica. En los pacientes con miopatía se puede intentar una dieta con alto contenido en proteínas durante el día, más una infusión enteral de proteínas durante la noche, aunque no se ha establecido si este tipo de régimen es eficaz.

Enfermedad por depósito de glucógeno de tipo VI [déficit de fosforilasa hepática (enfermedad de Hers)]

El cuadro inicia durante las primeras etapas de la niñez con hepatomegalia y retraso del crecimiento. Cuando existen, la hipoglucemia, la hiperlipidemia y la hipercetosis suelen ser leves. Las concentraciones plasmáticas de ácido úrico y lactato son normales. El corazón y el músculo esquelético no están afectados. La hepatomegalia y el retraso del crecimiento mejoran con la edad y suelen desaparecer durante la pubertad. El tratamiento es sintomático. Una alimentación con abundantes hidratos de carbono y las comidas frecuentes evitan la hipoglucemia, y la mayoría de

los pacientes no requiere tratamiento específico.

Enfermedad del almacenamiento de glucógeno de tipo IX (deficiencia de cinasa de fosforilasa hepática)

Los defectos de la cinasa de fosforilasa producen un grupo heterogéneo de glucogenosis. El complejo enzimático cinasa de fosforilasa consiste en cuatro subunidades (alfa, beta, gamma y delta), cada una codificada por genes diferentes (en el cromosoma X al igual que en los autosomas) que se expresan de manera diferencial en diversos tejidos. La deficiencia de cinasa de fosforilasa se puede clasificar en varios subtipos con base en los genes y las subunidades participantes, los tejidos afectados de manera primaria y el modo de herencia. El subtipo más frecuente es la deficiencia de cinasa de fosforilasa hepática ligada a X, que es también una de las glucogenosis hepáticas más frecuentes. La actividad de cinasa de fosforilasa puede ser también deficiente en eritrocitos y leucocitos, pero es normal en el músculo. El caso típico es el de un niño de uno a cinco años de edad que experimenta retraso del crecimiento y hepatomegalia. Sus concentraciones de triglicéridos, colesterol y enzimas hepáticas están ligeramente elevadas. Pueden sufrir cetosis después de ayunar. Las concentraciones de ácidos láctico y úrico son normales. Cuando hay hipoglucemia, ésta es leve. La hepatomegalia y los resultados anormales de la química sanguínea se normalizan gradualmente con el paso de la edad. La mayoría de los adultos alcanzan una estatura normal y se encuentran asintomáticos a pesar de que persiste la deficiencia de la cinasa de fosforilasa.

El tratamiento es sintomático. La dieta abundante en carbohidratos y las comidas frecuentes previenen la hipoglucemia; algunos enfermos no requieren tratamiento específico. El pronóstico suele ser bueno; los adultos que experimentan este trastorno alcanzan una estatura normal y tienen hepatomegalia mínima.

Otros subtipos de la enfermedad del tipo IX son: una forma autosómica recesiva de deficiencia de cinasa de fosforilasa hepática y muscular; una forma autosómica recesiva de deficiencia de la enzima que a menudo evoluciona a cirrosis hepática; una deficiencia enzimática específica del músculo que origina calambres y mioglobinuria al hacer ejercicio; y una deficiencia de cinasa de fosforilasa específica del miocardio que causa la muerte en la infancia a causa del depósito masivo de glucógeno en el músculo cardíaco.

Otras glucogenosis hepáticas con hepatomegalia e hipoglucemia

Estos dos trastornos son la deficiencia de sintasa de glucógeno (tipo 0) y la glucogenosis hepática con síndrome de Fanconi renal (tipo XI). Esta última se debe a defectos del facilitador del transportador de la glucosa 2 (*glucose transporter 2*, GLUT-2), que transporta a la glucosa hacia el interior y el exterior de hepatocitos y células pancreáticas y a través de las membranas basolaterales de las células epiteliales de intestino y riñón. La enfermedad se caracteriza por disfunción tubular renal proximal, trastorno de la utilización de glucosa y galactosa y acumulación de glucógeno en hígado y riñón.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Glucogenosis musculares seleccionadas

Trastornos con alteración de la energía muscular

Enfermedad por depósito de glucógeno de tipo V (déficit de fosforilasa muscular, enfermedad de McArdle)

El déficit de fosforilasa muscular es el prototipo de los trastornos con alteración de la energía muscular. El déficit de esta enzima limita la producción de ATP en la glucogenólisis y da lugar a la acumulación de glucógeno en el músculo.

Datos clínicos y de laboratorio

Los síntomas aparecen habitualmente en la edad adulta y se caracterizan por intolerancia al ejercicio físico con calambres musculares. Existen dos tipos de actividad física que tienden a causar los síntomas: 1) ejercicio breve de elevada intensidad, como una carrera de velocidad y la carga de gran cantidad de peso, y 2) actividad física menos intensa pero sostenida, como subir escaleras o caminar cuesta arriba. La mayoría de los pacientes puede realizar ejercicio físico moderado, como caminar en llano, durante largos períodos. Aproximadamente, la mitad de los pacientes presenta orina con color de vino tras el ejercicio físico, debido a la mioglobinuria secundaria a la rabdomiólisis. La mioglobinuria intensa después de un ejercicio físico extenuante puede causar una insuficiencia renal. En casos infrecuentes, los hallazgos electromiográficos (EMG) pueden sugerir una miopatía inflamatoria, y el diagnóstico se puede confundir con una polimiositis.

El nivel de cinasa de creatina sérica suele estar elevado en reposo y aumenta todavía más tras el ejercicio. El ejercicio también incrementa las concentraciones de amoníaco, inosina, hipoxantina y ácido úrico en sangre. Estas últimas alteraciones son atribuibles al reciclaje acelerado de los nucleótidos de purinas musculares en un contexto de producción insuficiente de trifosfato de adenosina.

Diagnóstico

La ausencia de un aumento del lactato en sangre y las elevaciones exageradas de amoníaco sanguíneo tras una prueba de ejercicio isquémico son indicativas de glucogenosis muscular y sugieren un defecto en la conversión del glucógeno o glucosa a lactato. Sin embargo, esta respuesta patológica frente al ejercicio físico no es exclusiva de la enfermedad de tipo V y se puede

observar en otros defectos de la glucogenólisis o la glucólisis, como el déficit de fosfofructocinasa muscular o de la enzima desramificante (cuando la prueba se realiza tras el ayuno). El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación enzimática en el tejido muscular, o por análisis de mutaciones en el gen de la miofosforilasa.

Tratamiento

En general, evitar el ejercicio agotador puede prevenir las crisis mayores de rabdomiólisis; sin embargo, se recomienda ejercicio moderado con regularidad para mejorar la condición física. La dieta con proteínas abundantes puede incrementar la tolerancia al ejercicio, y se ha demostrado que la complementación con creatina mejora la función muscular en algunos de estos enfermos. No suele verse afectada la longevidad.

Trastornos con debilidad muscular esquelética progresiva, y/o miocardiopatía

Enfermedad por depósito de glucógeno de tipo II (déficit de glucosidasa α-1,4 ácida, enfermedad de Pompe)

La glucogenosis de tipo II se debe al déficit de la glucosidasa α-1,4 ácida lisosómica (maltasa ácida), una enzima que se encarga de la degradación del glucógeno en las vacuolas lisosómicas. Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de glucógeno en los lisosomas, a diferencia de su acumulación en el citoplasma en las otras glucogenosis.

Datos clínicos y de laboratorio

Este trastorno incluye un espectro de fenotipos que tienen como denominador común la miopatía, pero que difieren en cuanto a la edad de inicio, la afección de otros órganos y la gravedad clínica. La más grave es la enfermedad de inicio durante la lactancia con cardiomegalia, hipotonía y fallecimiento antes del primer año de edad. El lactante parece normal al nacimiento pero al poco tiempo presenta debilidad muscular generalizada con dificultades para la alimentación, macroglosia, hepatomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a miocardiopatía hipertrófica.

La forma juvenil o de inicio en la fase tardía de la niñez se caracteriza por manifestaciones musculoesqueléticas, ausencia de afección cardíaca y lenta evolución. La forma juvenil se inicia de manera característica con un retraso en la adquisición de habilidades motoras (si la edad de inicio es lo suficientemente temprana) y dificultades para caminar; más adelante aparecen dificultades para la deglución, debilidad muscular proximal y afección de los músculos respiratorios, que pueden causar el fallecimiento antes del final del segundo decenio de la vida.

La forma del adulto de la enfermedad de tipo II se inicia entre el segundo y séptimo decenios de la vida como una miopatía que avanza lentamente, sin afección cardíaca. El cuadro clínico se caracteriza por debilidad muscular proximal de lenta evolución acompañada de afección del tronco. Las zonas más afectadas son la cintura pélvica, la musculatura paraespinal y el diafragma. Los síntomas iniciales pueden ser insuficiencia respiratoria que se manifiesta mediante somnolencia,

cefalea matutina, ortopnea y disnea de esfuerzo.

Las alteraciones de laboratorio consisten en elevación de las actividades séricas de la cinasa de creatina, la transaminasa de aspartato y la deshidrogenasa de lactato, especialmente en los lactantes. La biopsia muscular muestra la presencia de vacuolas que presentan positividad en la tinción para glucógeno, y se observa incremento de la actividad de la fosfatasa ácida muscular, debido presumiblemente a un aumento compensador de las enzimas lisosómicas. La microscopia electrónica demuestra la acumulación de glucógeno. En la electromiografía se observan características miopáticas con irritabilidad de las fibras musculares y descargas seudomiotónicas. La actividad sérica de la cinasa de creatina no siempre está elevada en los adultos y, dependiendo del músculo sometido a biopsia o estudiado, la histología muscular o el EMG pueden ser normales. Una medida prudente es la de realizar el estudio en el músculo afectado.

Diagnóstico

El diagnóstico se puede establecer mediante la demostración de la ausencia o la disminución de la actividad de la glucosidasa alfa ácida en el músculo o en los fibroblastos cutáneos en cultivo. El déficit suele ser más intenso en la forma infantil que en las formas juvenil y del adulto.

Tratamiento

No se dispone en la actualidad de tratamiento definitivo; puede ser de utilidad la dieta con abundancia de proteínas para las formas juvenil y del adulto. El apoyo ventilatorio nocturno en los pacientes que experimentaron iniciación tardía de la enfermedad mejora su calidad de vida y es beneficioso durante los períodos de descompensación respiratoria. Se han iniciado estudios clínicos del tratamiento de reemplazo enzimático. Los datos preliminares han demostrado que la glucosidasa alfa ácida recombinante puede mejorar las funciones cardíaca y del músculo esquelético en estos individuos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos seleccionados del metabolismo de la galactosa

La *galactosemia* "clásica" se debe a deficiencia de uridiltransferasa de galactosa 1-fosfato. Es una enfermedad grave con iniciación temprana de los síntomas; su incidencia es de uno por cada 60 000 habitantes. El neonato recibe normalmente 20% de su ingestión calórica en forma de lactosa, disacárido constituido por glucosa y galactosa. Sin la transferasa el lactante es incapaz de metabolizar la galactosa 1-fosfato (fig. 341-1), que al acumularse produce lesión de las células parenquimatosas de riñón, hígado y encéfalo.

La investigación generalizada de los neonatos en busca de galactosemia ha identificado con oportunidad a los lactantes que la sufren y ha permitido colocarlos bajo restricción dietética. La eliminación de la galactosa de la dieta corrige el desmedro y las disfunciones renal y hepática, y mejora el pronóstico. Sin embargo, tras la vigilancia a largo plazo las niñas con este trastorno siguen experimentando insuficiencia ovárica que se manifiesta como amenorrea primaria o secundaria, y los niños de ambos sexos manifiestan retraso del desarrollo e incapacidad para el aprendizaje que aumentan de gravedad con el paso de los años. Además, la mayoría de quienes sufren el trastorno tienen dificultades del lenguaje, y unos cuantos manifiestan crecimiento deficiente y función motora y equilibrio trastornados (con ataxia franca o sin ella). El tratamiento de la galactosemia para prevenir las complicaciones a largo plazo sigue siendo un gran desafío.

La deficiencia de *galactocinasa* (fig. 341-1) produce cataratas. La de *galactosa 4-epimerasa de uridindifosfato* puede ser benigna cuando la deficiencia enzimática se limita a los eritrocitos, pero puede ser tan grave como la galactosemia "clásica" cuando la deficiencia enzimática es generalizada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos seleccionados del metabolismo de la fructosa

La deficiencia de *fructocinasa* (fig. 341-1) produce un trastorno benigno que suele descubrirse de manera incidental durante el estudio de identificación de la fructosa como sustancia reductora en la orina.

La deficiencia de *aldolasadefructosa 1,6-bisfosfato* (aldolasa B, intolerancia hereditaria a la fructosa) es una enfermedad grave de los lactantes causada por un defecto en la gluconeogénesis. Estos pacientes se encuentran sanos y asintomáticos hasta que ingieren fructosa o sacarosa (azúcar de mesa) (por lo general al comer frutas, beber jugos de éstas o ingerir cereal endulzado con este disacárido). Las manifestaciones clínicas suelen consistir en ictericia, hepatomegalia, vómitos, letargo, irritabilidad y convulsiones. Los datos de laboratorio consisten en tiempo de coagulación prolongado, hipoalbuminemia, elevación de la bilirrubina y las transaminasas y disfunción tubular renal proximal. Si no se diagnostica la enfermedad y persiste la ingestión del azúcar dañino, reaparecerán las crisis hipoglucémicas y progresarán las insuficiencias hepática y renal con muerte consecuente de quien sufre este trastorno. El tratamiento consiste en eliminación completa de todas las fuentes de sacarosa, fructosa y sorbitol de la dieta. Con este tratamiento mejoran las disfunciones hepática y renal y es frecuente que se recupere el crecimiento. El desarrollo intelectual suele quedar indemne. Conforme madura el paciente sus síntomas se vuelven más leves, incluso después de la ingestión de fructosa, y su pronóstico a largo plazo es bueno.

La deficiencia de *fructosa 1,6-difosfatasa* se caracteriza por crisis de acidosis, hipoglucemia, hiperventilación, convulsiones y coma durante la infancia que ponen en peligro la vida. Estas crisis se desencadenan como consecuencia de infecciones febriles y gastroenteritis en la que disminuye la ingestión de alimentos. Los datos de laboratorio consisten en glucemia baja, concentraciones elevadas de lactato y ácido úrico y acidosis metabólica. En contraste con la intolerancia hereditaria a la fructosa, no suele haber aversión a los dulces y las funciones tubular renal y hepática son normales. El tratamiento de los ataques agudos consiste en corrección de la hipoglucemia y la acidosis mediante administración de líquidos intravenosos. Más adelante se previenen las crisis ulteriores al evitar el ayuno y eliminar la fructosa y la sacarosa de la dieta. Para la prevención de la hipoglucemia a largo plazo es de utilidad un carbohidrato de desintegración lenta en sus componentes como el almidón de maíz. El pronóstico es bueno, porque los pacientes que sobreviven a la infancia se desarrollan de manera normal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Amalfitano A et al: Recombinant human acid-α-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase I/II clinical trial. Genet Med 3:132, 2001 [PMID: 11286229]

DiMauro S, Lamperti C: Muscle glycogenoses. Muscle Nerve 24:984, 2001 [PMID: 11439374]

Scriver CR et al (Eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, New York, McGraw-Hill, 2001

Shen J-J, Chen Y-T: Molecular characterization of glycogen storage disease type III. Curr Mol Med 2:167, 2002 [PMID: 11949933]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo: introducción

Los trastornos hereditarios que afectan a los principales tejidos conjuntivos del organismo como hueso, piel, cartílago, vasos sanguíneos y membranas basales, se encuentran entre las enfermedades genéticas más frecuentes del ser humano. Nos centraremos aquí sobre todo en aquellas enfermedades que pueden dar lugar a graves manifestaciones, que son relativamente frecuentes o que son lo bastante bien conocidas a nivel molecular como para que puedan servir como modelos útiles: la osteogénesis imperfecta (OI), el síndrome de Ehlers-Danlos (*Ehlers-Danlos syndrome*, EDS), las condrodisplasias (CD), el síndrome de Marfan (*Marfan syndrome*, MFS), la epidermólisis ampollosa (*epidermolisis bullosa*, EB) y el síndrome de Alport (*Alport syndrome*, AS).

La difícil clasificación de estas enfermedades

La clasificación original de las enfermedades del tejido conjuntivo se basó en los patrones de herencia, el conjunto de signos y síntomas, las alteraciones histológicas en los tejidos y la limitada información acerca de los defectos moleculares implicados. Esta clasificación incluía alrededor de una docena de tipos y subtipos para la OI, aproximadamente el mismo número para el EDS, y más de 150 para las CD. Actualmente se sabe que las clasificaciones originales tienen algunas limitaciones. Una de ellas es que la misma mutación no siempre produce el mismo fenotipo patológico en lo que se refiere a la gravedad del cuadro o a su evolución clínica. Estas variaciones fenotípicas aparecen en muchas enfermedades genéticas, entre ellas los trastornos del tejido conjuntivo, en los que algunos miembros afectados de una familia tienen una alteración grave, mientras que otros con la misma mutación tienen un trastorno leve.

La mayoría de los pacientes con las manifestaciones clásicas de una enfermedad grave del tejido conjuntivo sufre una mutación en el gen o genes que codifican una única proteína. Por ejemplo, la mayoría de los enfermos con OI tienen una mutación de uno de los dos genes que codifican el procolágeno de tipo I. De la misma forma, casi todos los pacientes con MFS tiene mutaciones en el gen de la fibrilina. La situación es más compleja en otras categorías de enfermedades. Así, en el EDS, la variante tipo IV suele deberse a mutaciones en el gen del procolágeno de tipo III, la variante tipo VI a defectos en el gen de la enzima hidroxilasa de lisilo, y la variante tipo VII a defectos que interfieren con el procesamiento del procolágeno de tipo I a colágeno de tipo I.

Las clasificaciones de estos trastornos también tienden a destacar demasiado las diferencias etiológicas entre las graves enfermedades genéticas que se manifiestan ya durante la lactancia y aquellas otras, mucho más frecuentes, que aparecen en etapas más avanzadas de la vida. Los defectos monogénicos pueden causar subgrupos de enfermedades de aparición tardía, como la osteoporosis, los aneurismas y la artrosis. Por ejemplo, un pequeño subgrupo de mujeres aquejadas de osteoporosis posmenopáusica presenta mutaciones en los genes del procolágeno I similares a las mutaciones que se observan en los mismos genes y que producen variantes letales de OI. Igualmente, un subgrupo de pacientes con aneurismas aórticos familiares

tiene mutaciones en el gen del procolágeno III similares a las que en este mismo gen producen variantes fatales de EDS de tipo IV, y algunos pacientes con artrosis presentan mutaciones en el gen del procolágeno II similares a las que en este mismo gen dan lugar a CD letales.

Definición y composición del tejido conjuntivo

La característica distintiva de los tejidos conjuntivos es que las macromoléculas que los componen se organizan formando una matriz extracelular insoluble (cuadro 342-1). Estas macromoléculas comprenden por lo menos 25 tipos diferentes de colágeno, las proteínas fibrosas relacionadas conocidas como *elastina* y *fibrilina*, una serie de proteoglucanos, y otros elementos cuya estructura y función se conocen sólo parcialmente. Las diferencias entre los tejidos conjuntivos del hueso, piel y cartílago se explican, en parte, por su distinto contenido de componentes específicos (cuadro 342-1). Así, por ejemplo, los tendones y los ligamentos están formados principalmente por fibrillas de colágeno de tipo I y pequeñas cantidades de otros componentes que contribuyen a la organización de las fibrillas de colágeno de tipo I en fibras y haces de fibras. El cartílago está constituido fundamentalmente por fibrillas de colágeno de tipo II que forman estructuras similares a arcadas y que se distienden mediante proteoglucanos de carga elevada. La matriz extracelular de la aorta contiene colágenos, que proporcionan resistencia al estiramiento, y elastina, que aporta elasticidad. Las diferencias entre los distintos tejidos conjuntivos dependen también de la organización tridimensional de sus componentes moleculares. Las fibrillas de colágeno de tipo I del tendón se hallan agrupadas dentro de haces densos y paralelos de fibras, mientras que las fibrillas de colágeno de tipo I de la piel están orientadas al azar. En el hueso cortical, las disposiciones helicoidales de las fibrillas de colágeno de tipo I están depositadas alrededor de los conductos de Havers.

Cuadro 342-1. Componentes de los tejidos conjuntivos en diversos tejidos

Tejido conjuntivo	Componentes principales	Cantidades aproximadas (% peso seco)	Características o funciones
Dermis, ligamentos, tendones	Colágeno de tipo I	80	Haces de fibrillas
	Colágeno de tipo III	5-15	Fibrillas finas
	Colágeno de tipo IV, laminina, nidógeno	<5	En las láminas basales bajo el epitelio y en los vasos sanguíneos
	Colágenos, tipos V, VI y VII	<5	El tipo VII forma los anclajes de las fibrillas; otras desconocidas
	Elastina, fibrilina	<5	Proporcionan elasticidad
	Fibronectina	<5	Asociadas a las fibras de colágeno y las superficies celulares
	Proteoglucanos,[a] hialuronato	0.5	Proporcionan resistencia
Hueso (desmineralizado)	Colágeno de tipo I	90	Red compleja de fibrillas
	Colágeno de tipo VI	1-2	Función desconocida
	Proteoglucanos[a]	1	Función desconocida

	Osteonectina, osteocalcina, osteopontina, α2-glucoproteína, sialoproteínas	1-5	Pueden regular la mineralización
Aorta	Colágeno de tipo I	20-40	Red de fibrillas
	Colágeno de tipo III	20-40	Fibrillas finas
	Elastina, fibrilina	20-40	Proporcionan elasticidad
	Colágeno de tipo IV, laminina, nidógeno	<5	Forman la lámina basal
	Colágeno de tipos V y VI	<2	Funciones desconocidas
	Proteoglucanos[a]	<3	Proporcionan resistencia
Cartílago	Colágeno de tipo II	40-50	Arcadas de fibrillas finas
	Colágeno de tipo IX	5-10	Conecta las fibrillas de tipo II
	Colágeno de tipo X	5-10	Rodea a las células hipertróficas
	Colágeno de tipo XI	<10	Función desconocida
	Proteoglucanos,[a] hialuronato	15-50	Proporcionan resistencia

[a] Como se indica en el texto, actualmente hay más de 30 proteoglucanos identificados, que difieren en las estructuras de sus proteínas centrales y en su contenido de cadenas laterales de glucosaminoglucanos de sulfato-4-condroitina, sulfato-6-condroitina, sulfato de dermatano y sulfato de queratina. La lámina basal contiene un proteoglucano con una cadena lateral de sulfato de heparano sulfato que es similar a la heparina.

Biosíntesis del tejido conjuntivo

La formación de los tejidos conjuntivos está gobernada en gran medida por el principio de autoensamblaje, según el cual una molécula del tamaño, la forma y las propiedades superficiales adecuadas se une de forma espontánea pero ordenada a otras moléculas de la misma estructura o de estructuras similares. Los mecanismos moleculares y las fuerzas conductoras son parecidos a los que intervienen en la formación de cristales.

Síntesis del colágeno

Los colágenos tienen conformación helicoidal triple, ya que cada una de las tres cadenas alfa posee una secuencia simple y repetitiva de aminoácidos formada por alrededor de 1 000, en la que aparece la glicina (*glycine*, Gly) cada tres aminoácidos. Por tanto, la secuencia de cada cadena alfa puede designarse como $(\text{-Gly-X-Y})_{333}$, donde X y Y representan aminoácidos distintos a la glicina. Para que pueda plegarse en forma de triple hélice, es imprescindible que uno de cada tres aminoácidos de la cadena alfa sea glicina, el aminoácido más pequeño, ya que este residuo debe adaptarse a un espacio estéricamente limitado en el que se unen las tres cadenas de la triple hélice. Muchos de los aminoácidos de las posiciones X y Y son prolina e hidroxiprolina, que debido a su estructura anular proporcionan rigidez a la estructura de triple hélice.

Se han identificado 25 colágenos diferentes. Casi todos ellos son componentes menores que probablemente tienen funciones muy especializadas. Los colágenos fibrilares se encuentran en los tejidos en forma de fibrillas largas y muy ordenadas que al microscopio electrónico muestran un patrón de bandas característico. El colágeno de tipo I es el más abundante y está compuesto por dos cadenas alfa idénticas denominadas α1(I) y una tercera cadena llamada α2(I). El colágeno de tipo II, otro colágeno fibrilar del cartílago, está formado por

tres cadenas alfa idénticas denominadas ¤1(II). El colágeno de tipo III se encuentra en cantidades más pequeñas en muchos tejidos que contienen colágeno de tipo I y en grandes cantidades en los grandes vasos sanguíneos; está formado por tres cadenas idénticas denominadas ¤1(III). El colágeno tipo IV de las membranas basales se autoensambla en una redecilla tridimensional compleja que brinda una barrera contra la difusión en el glomérulo renal, el alvéolo pulmonar y otros órganos.

Los colágenos se sintetizan primero como precursores más grandes y más solubles llamados *procolágenos,* que están compuestos por cadenas pro¤. Conforme estas cadenas se sintetizan en los ribosomas, sus extremos libres se desplazan hacia las cisternas del retículo endoplásmico rugoso (fig. 342-1). Los péptidos de señal hidrofóbica se segmentan a nivel de la terminación N, y se inician otras reacciones postraduccionales. Los residuos de prolina en la posición Y de las secuencias repetitivas –Gly-X-Y– se convierten en hidroxiprolina por acción de la prolilhidroxilasa. El ácido ascórbico se necesita como cofactor en la hidroxilación de los residuos de prolilo, lo cual explica por qué no cicatrizan las heridas en los enfermos de escorbuto (cap. 61). Si no se convierten suficientes residuos de prolina en hidroxiprolina, el colágeno no podrá plegarse en la triple espiral que es estable a la temperatura corporal. La proteína anormal se acumula en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso y se degrada con lentitud. La hidroxilasa de lisilo actúa de manera semejante sobre los residuos de lisina en la posición Y, convirtiéndolos en hidroxilisina. Muchos de los residuos de hidroxilisina se glucosilan con galactosa o con galactosa y glucosa. Sobre el propéptido terminal C de cada cadena se ensambla un gran oligosacárido con un alto contenido de manosa.

FIGURA 342-1.

Derechos no disponibles
para su reproducción
en soporte electrónico.

Esquema de la síntesis de una fibrilla de colágeno tipo I por un fibroblasto. *A.* Pasos intracelulares del ensamblaje de la molécula de procolágeno. Las hidroxilaciones y glucosilaciones de las cadenas pro¤ se inician poco después de que los amino terminales pasen a las cisternas del retículo endoplásmico rugoso y continúan una vez que se asocian las tres cadenas por sus propéptidos carboxi terminales y se unen por puentes disulfuro. *B.* Escisión del procolágeno en colágeno, autoensamblaje de la molécula de colágeno en fibrillas escalonadas y formación de enlaces cruzados de las moléculas en las fibrillas. La escisión de los propéptidos puede ocurrir dentro de las criptas del fibroblasto, como se muestra en la figura, o a cierta distancia de la célula. Las mutaciones (representadas por X) provocan la síntesis de cadenas pro¤1 (I) y pro¤2 (I) del procolágeno de tipo I estructuralmente anormales, por interferencias con el ensamblaje de la proteína (suicidio procolágeno) (A) o con el procesamiento de las fibrillas de colágeno normales (B). (Tomado de *DJ Prockop et al, Am J Med Genet 34:60, 1989,* con autorización.)

Después que el procolágeno es secretado, la proteinasa de procolágeno N segmenta sus propéptidos N y la proteinasa de procolágeno C hace lo mismo con los propéptidos C hasta convertirlo en colágeno. El procesamiento convierte al precursor en colágeno de tipo I, con lo cual disminuye la solubilidad de la proteína unas 1 000 veces. La energía entrópica que se libera impulsa el autoensamblaje espontáneo del colágeno en fibrillas. Las fibras de colágeno autoensambladas tienen una considerable resistencia a la tensión. La resistencia aumenta aún más con las reacciones de enlace cruzado que forman uniones covalentes entre las cadenas alfa de una molécula y las cadenas alfa de las moléculas adyacentes. En la primera etapa del enlace cruzado la lisiloxidasa oxida los grupos amino de unos cuantos residuos de lisina o hidroxilisina para formar aldehídos que interactúan para formar enlaces covalentes estables.

Durante el crecimiento y el desarrollo las fibrillas de colágeno de todos los tejidos experimentan de manera repetitiva síntesis, degradación y nueva síntesis. Colagenasas específicas inician la degradación de las fibras de colágeno en los tejidos. Las fibras de colágeno de la mayor parte de los tejidos del adulto normal experimentan muy poco recambio metabólico. Una excepción son las fibrillas de colágeno que se degradan y resintetizan como parte de la remodelación continua del hueso. Además, aunque el colágeno de muchos tejidos del adulto es estable desde el punto de vista metabólico, la tasa de recambio aumenta bajo ciertas circunstancias. En la inanición se degrada gran parte del colágeno de la piel y otros tejidos conjuntivos, lo que ofrece aminoácidos para la gluconeogénesis. También se producen grandes pérdidas de colágeno en la mayor parte de los tejidos conjuntivos durante la inmovilización o tras períodos prolongados de poco estrés gravitatorio. En la artritis reumatoide, la invasión del cartílago articular por el paño sinovial produce una rápida degradación del colágeno. Los glucocorticoides disminuyen la velocidad de síntesis del colágeno, con lo cual reducen su contenido en gran parte de los tejidos conjuntivos, entre ellos el hueso. La pérdida del contenido de colágeno debilita los tejidos. Sin embargo, en muchos estados patológicos existe un depósito excesivo de colágeno. Cuando un tejido sufre una lesión, la respuesta inflamatoria suele ir seguida de un aumento del depósito de fibrillas de colágeno de tipo I en forma de tejido fibrótico y cicatrices. El depósito de fibrillas de colágeno durante el proceso de reparación es en gran parte irreversible y, por tanto, una de las características anatomopatológicas fundamentales de la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la ateroesclerosis y la nefroesclerosis, así como de la cicatrización de la piel y los ligamentos después de una intervención quirúrgica o de un traumatismo.

Síntesis de elastina

El ensamblaje de la elastina parece estar íntimamente relacionado con el del colágeno, ya que algunas de las prolinas de la proteína se hidroxilan a hidroxiprolina por acción de la prolilhidroxilasa. No obstante, el monómero de la elastina es un polipéptido único que no se pliega en una estructura tridimensional definida y que no se sintetiza en forma de una molécula precursora grande. En lugar de esto, se va segregando lentamente desde las células a los compartimientos extracelulares, donde forma depósitos amorfos alrededor de microfibrillas previamente depositadas. A continuación se establecen enlaces cruzados covalentes en los depósitos de elastina mediante la oxidación de los residuos de lisina a aldehídos por acción de la misma lisiloxidasa que inicia la formación de enlaces cruzados del colágeno. Las microfibrillas de los depósitos de elastina están formadas en gran parte por fibrilina, una proteína de gran tamaño que forma hileras arrosariadas.

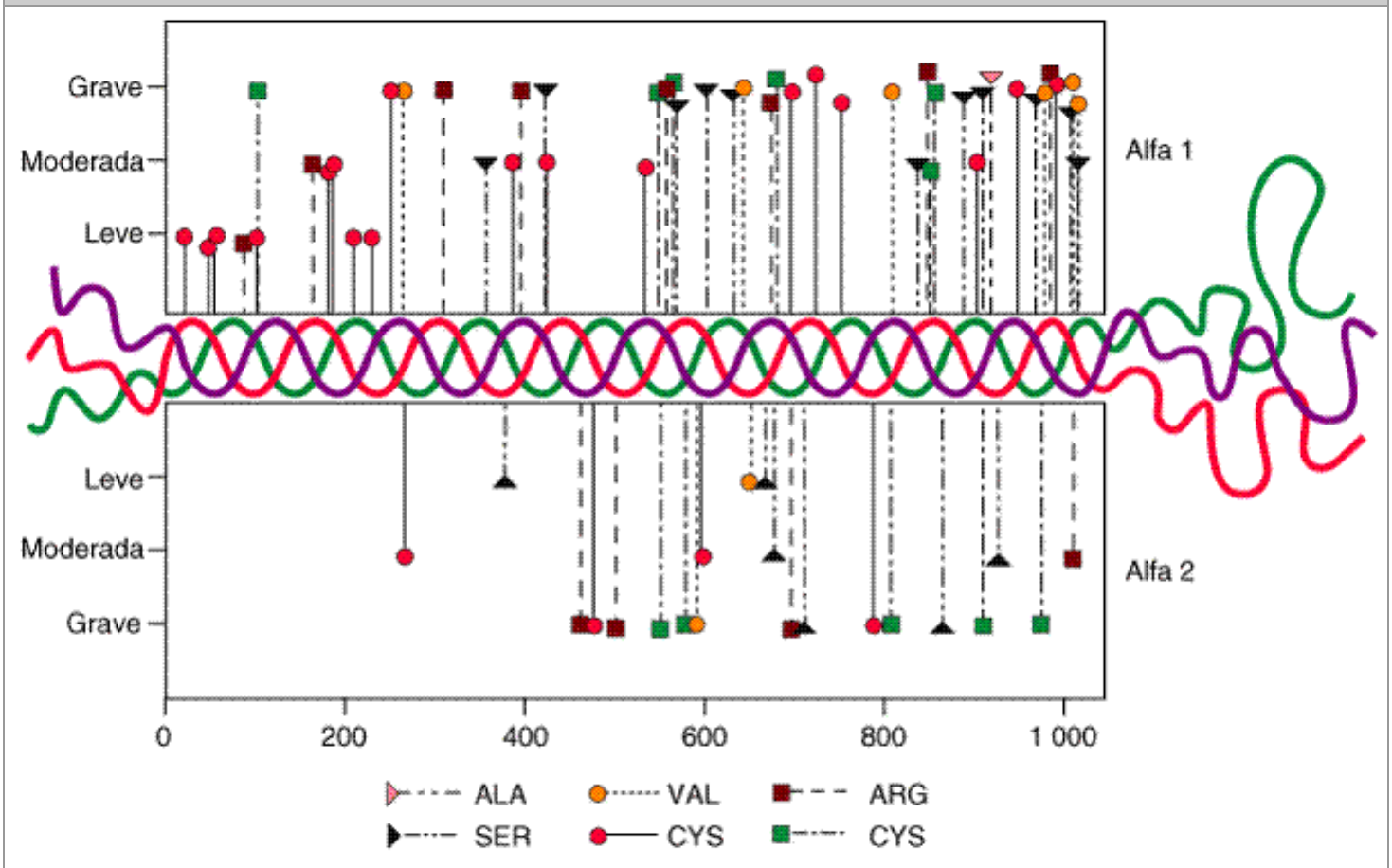
Síntesis de proteoglucanos

La síntesis de proteoglucanos se inicia con la formación de una proteína central en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso, que a continuación sufre diversas modificaciones, mediante transferasas de azúcar y sulfato que generan largas cadenas laterales de glucosaminoglucanos. Se han identificado al menos 30 proteoglucanos basándose en las diferencias existentes en las estructuras de sus proteínas centrales y cadenas laterales. El principal proteoglucano del cartílago, llamado *agrecano*, tiene una proteína central de alrededor de 2 000 aminoácidos a la que se unen múltiples cadenas laterales de sulfato de condroitina y de sulfato de queratina, mucopolisacáridos formados por secuencias repetitivas de disacáridos de carga elevada. El conjunto de proteoglucanos de carga elevada fija agua y pequeños iones que distienden la redecilla de colágeno y, de este modo, vuelven al tejido resistente a la presión.

Mutaciones que producen enfermedades de los tejidos conjuntivos

Los datos más completos sobre las mutaciones que producen trastornos hereditarios son los de la osteogénesis imperfecta (OI). La mayoría de los pacientes con OI tienen mutaciones en el gen para la cadena proα1(I) o el gen para la cadena proα2 (I) del procolágeno tipo I (genes COL1A1 y COL1A2). La mayor parte de las mutaciones en pacientes con OI grave producen síntesis de cadenas proα estructuralmente anormales pero que funcionan de manera parcial. Entre ellas se encuentran deleciones (supresiones) y duplicaciones génicas parciales y mutaciones del proceso de corte y empalme del RNA. Sin embargo, las mutaciones más frecuentes producen sustitución de aminoácidos únicos con cadenas laterales abultadas en los residuos de glicina que aparecen cada tercer aminoácido en el dominio espiral triple de una cadena proα (fig. 342-2). Las cadenas proα estructuralmente anormales ejercen sus efectos primordialmente por uno de tres mecanismos (fig. 342-1). El primero consiste en que la presencia de una cadena proα anormal en una molécula de procolágena que contiene dos cadenas proα normales puede impedir que la proteína se pliegue hasta adquirir la configuración espiral triple; la consecuencia es la degradación de toda la molécula en un proceso denominado *suicidio procolágeno.* En otras proteínas formadas por múltiples subunidades también ocurren mutaciones negativas dominantes parecidas. El resultado neto del suicidio procolágeno es la acumulación de proteína sin doblar en el retículo endoplásmico rugoso de las células y la reducción de la cantidad de colágeno disponible para el ensamblaje de fibrillas. El segundo mecanismo ocurre cuando una cadena proα anormal en una molécula de procolágena interfiere con la segmentación del propéptido N de la proteína. La persistencia de este propéptido N en parte de las moléculas interfiere con el autoensamblaje de colágeno normal, de modo que se forman fibrillas delgadas e irregulares. En el tercer mecanismo, la sustitución de la glicina por un aminoácido más abultado puede producir un cambio en la configuración de la molécula y dar por resultado ensamblaje de fibrillas de colágeno que se ramifican de manera anormal o que son demasiado gruesas y cortas.

FIGURA 342-2.



Ejemplos de mutaciones de una sola base encontradas en el procolágeno de tipo I de los pacientes con osteogénesis imperfecta (OI) y osteoporosis. Leve hace referencia a la OI de tipo I; grave, a la OI de tipo II; y moderada, a la OI de tipo III o IV.

Se han encontrado cerca de 500 mutaciones en los dos genes para el procolágeno tipo I en pacientes con OI (fig. 342-2). La información sobre las mutaciones en el procolágeno tipo I que producen la OI se han utilizado como modelo para definir mutaciones en otros genes de colágeno y procolágeno que originan distintos trastornos del tejido conjuntivo.

Se pueden realizar varias generalizaciones sobre las mutaciones de los genes del colágeno. Una es que los pacientes no emparentados rara vez presentan la misma mutación en el mismo gen. Otra es que las mutaciones que causan casi todas las enfermedades graves son, en su mayor parte, mutaciones nuevas de un alelo que se producen durante la generación de la línea germinal en uno de los padres o durante la meiosis en el huevo fertilizado (cap. 56). Otra tendencia general es que mutaciones similares en el mismo gen pueden producir distintos síndromes, tanto en lo que se refiere a la gravedad como en cuanto a los principales tejidos afectados. Una causa de la heterogeneidad de las manifestaciones patológicas es que las diferentes regiones de una molécula de gran tamaño podrían tener mayor valor funcional en algunos tejidos conjuntivos que en otros. Por ejemplo, algunas regiones de la molécula de colágeno tipo I pueden ser esenciales para la captación de proteínas mineralizantes en el hueso, por lo que las mutaciones en estas regiones dan lugar a huesos frágiles, pero no alteran la función de la piel ni de otros tejidos no mineralizados. Sin embargo, resulta más difícil explicar que la misma mutación produzca un fenotipo grave en algunos miembros de una familia y un fenotipo leve en otros miembros de esa misma familia. Esta variación fenotípica parece ser característica de la OI, en la que algunos pacientes tienen estatura corta y sufren fracturas múltiples ante traumatismos mínimos, mientras que otros de la misma familia, presentan estatura normal y no sufren fracturas. En el pasado, esta variación fenotípica se explicaba por variaciones indefinidas del trasfondo genético de los distintos miembros de la familia. Sin embargo, los estudios realizados en ratones transgénicos han demostrado que en cepas endogámicas con un trasfondo genético uniforme se producen también variaciones fenotípicas similares con la expresión de un gen de colágeno mutado. Por tanto, es probable que la variación fenotípica se deba a acontecimientos estocásticos o aleatorios indefinidos que se producen durante el desarrollo embrionario y fetal. Aunque las variaciones fenotípicas espectaculares son relativamente raras en la OI y en las enfermedades afines, es importante tenerlas en cuenta a la hora de dar un consejo genético a las familias sobre las posibles consecuencias de las mutaciones hereditarias.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos específicos

Osteogénesis imperfecta

La osteogénesis imperfecta (OI) provoca fragilidad de los huesos a causa de una disminución generalizada de la masa ósea (osteopenia). Este trastorno se acompaña a menudo de escleróticas azules, alteraciones dentales (dentinogénesis imperfecta), pérdida progresiva de audición y antecedentes familiares. Las formas más graves de OI provocan la muerte intrauterina, al nacer o inmediatamente después. La evolución clínica de las formas leves y moderadas es más variable. Algunos pacientes parecen normales al nacer, aunque luego experimentan un deterioro progresivo. Otros sufren fracturas múltiples durante la lactancia y la infancia, mejoran después de la pubertad y vuelven a sufrir fracturas frecuentes en etapas posteriores de la vida. Las mujeres son especialmente vulnerables a las fracturas durante el embarazo y después de la menopausia. Algunas mujeres que pertenecen a familias con variantes leves de OI no sufren fracturas hasta después de la menopausia y es difícil diferenciar su enfermedad de la osteoporosis posmenopáusica.

Clasificación

La clasificación empleada más a menudo de la OI fue desarrollada por Sillence (cuadro 342-2). La forma más leve, la de tipo I, se hereda como rasgo autosómico dominante. La mayoría de los pacientes tienen escleróticas de color azul bien definido. La forma de tipo II es letal en el útero o poco después del nacimiento. Las de los tipos III y IV son intermedias en gravedad. Difieren de la de tipo I en que su gravedad es mayor y en que no hay escleróticas azules o éstas son nada más ligeramente azulosas durante la lactancia y blancas en la edad adulta. La enfermedad de tipo III se distingue de la de tipo IV en que tiende a volverse más grave con el paso de la edad. La distinción entre la OI del tipo IV y la de tipo III es irrelevante. Por este motivo, es suficiente con clasificar a los pacientes simplemente como casos leves (tipo I), letales (tipo II) y moderadamente graves (tipo III).

Cuadro 342-2. Clasificación de la osteogénesis imperfecta (OI)

Tipo	Fragilidad ósea	Esclerótica azul	Dentición anormal	Pérdida de audición	Herencia[a]
I	Leve	Presente	Presente en algunos	Presente en la mayoría	AD
II	Extrema	Presente	Presente en algunos	Desconocida	S, rara vez AR
III	Grave	Azulada en el nacimiento	Presente en algunos	Incidencia alta	AD, rara vez AR
IV	Variable	Ausente	Ausente en IVA, presente en IVB	Incidencia alta	AD

[a] AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; S, esporádica (*sporadic*).

Incidencia

La frecuencia de la OI de tipo I es de alrededor de uno por cada 30 000 habitantes. El tipo II tiene una incidencia al nacer de alrededor de uno por 60 000, pero la incidencia de las tres formas graves identificables en el nacimiento (tipos II, III y IV) puede ser mucho mayor.

Alteraciones esqueléticas

En la OI tipo I, la fragilidad de los huesos puede ser tan intensa que limite la actividad física, o tan leve que las personas no sean conscientes de sufrir incapacidad alguna. Las radiografías del cráneo de los pacientes con formas leves pueden mostrar un aspecto moteado debido a la existencia de pequeños islotes de osificación irregular. En la OI de tipo II, los huesos y otros tejidos conjuntivos son tan frágiles que pueden producirse lesiones durante la vida intrauterina o en el parto. A menudo se observa una osificación incompleta de muchos huesos. También pueden identificarse fracturas costales o costillas arrosariadas y huesos largos aplastados (*accordina femora*). Por razones que se ignoran, los huesos largos pueden ser demasiado gruesos o demasiado finos. En los tipos III y IV, las fracturas múltiples secundarias a fuerzas físicas menores pueden dar lugar a deformidades graves. La cifoescoliosis puede alterar la respiración, causar corazón pulmonar y predisponer a infecciones pulmonares. El aspecto radiográfico en "palomitas de maíz" de los depósitos de mineral en los extremos de los huesos largos suele ser un signo de mal pronóstico. Algunos pacientes presentan síntomas neurológicos progresivos secundarios a compresión basilar y a hidrocefalia comunicante.

En todas las formas de OI la densidad mineral ósea de los huesos no fracturados está disminuida. Sin embargo, el grado de osteopenia puede ser difícil de valorar, ya que las fracturas recidivantes limitan el ejercicio, lo que agrava aún más la pérdida de la masa ósea. Sorprendentemente, la consolidación de las fracturas parece normal.

Alteraciones oculares

Las escleróticas pueden tener desde un color normal hasta un color ligeramente azulado o azul intenso. El color azul probablemente se debe a la delgadez de las capas de colágeno de la

esclerótica, que permite visualizar las capas de la coroides. Las escleróticas azules son, sin embargo, un rasgo hereditario en algunas familias que no presentan un aumento de la fragilidad ósea.

Dentinogénesis imperfecta

Los dientes pueden ser normales, mostrar una moderada alteración de la coloración o ser claramente anormales. El esmalte suele tener un aspecto normal, pero los dientes presentan a veces color ámbar, amarillo-marrón o un azul translúcido característico debido al depósito inadecuado o al déficit de dentina. En general, parece que los dientes caducos son menores de lo normal, mientras que los permanentes a menudo tienen forma acampanada con una base reducida. En algunos enfermos, los dientes se fracturan con facilidad y deben extraerse. El defecto de la dentina es atribuible directamente al hecho de que la dentina normal tiene abundante colágeno de tipo I. Sin embargo, pueden heredarse defectos dentales similares en ausencia de signos de osteogénesis imperfecta.

Pérdida de audición

La pérdida de audición suele comenzar durante el segundo decenio de la vida y se produce en más del 50% de los pacientes mayores de 30 años. La pérdida puede ser de conducción, sensitivoneural o mixta, y su gravedad es muy variable. El oído medio suele mostrar un desarrollo anómalo, osificación deficiente, persistencia del cartílago en zonas que normalmente deberían estar osificadas y depósitos anormales de calcio.

Otras manifestaciones

Otras manifestaciones de afección de los tejidos conjuntivos son piel fina, en la que se producen grandes cicatrices, laxitud articular con luxaciones permanentes indistinguibles de las del EDS y, en ocasiones, manifestaciones cardiovasculares, como insuficiencia aórtica, prolapso de las válvulas mitrales, insuficiencia mitral y fragilidad de los grandes vasos sanguíneos. Por razones desconocidas algunos enfermos desarrollan un estado hipermetabólico con elevación de la concentración sérica de tiroxina, hipertermia y sudación excesiva.

Defectos moleculares

La mayoría de los enfermos con OI tienen mutaciones en uno de los dos genes que codifica el procolágeno de tipo I. Más del 90 % de los enfermos con OI de tipo I y escleróticas azules tienen mutaciones en el gen pro□1(I) que reducen los niveles estables del mRNA de las cadenas pro□1(I) y la velocidad de síntesis de las cadenas pro□1(I), en comparación con la de las cadenas pro□2(I). En las formas más graves (tipos II, III y IV), los efectos de las mutaciones que provocan la síntesis de cadenas pro□ anormales se amplifican por los tres mecanismos moleculares antes expuestos (fig. 342-1). Las mutaciones que cambian la estructura de la proteína cerca del lugar donde la N-proteinasa produce la escisión dan lugar a una acumulación de procolágeno parcialmente procesado, y provocan una laxitud articular similar a la observada en el tipo VII del EDS, que está

causada por mutaciones en el gen de la N-proteinasa. Las mutaciones que alteran la estructura en la parte media de la molécula o cerca del C terminal de la molécula tienden a producir variantes graves o letales de OI. No obstante, resulta difícil correlacionar la localización o la naturaleza de la mutación y el fenotipo clínico (fig. 342-2). La mayoría de los pacientes son heterocigotos con mutaciones en un alelo único, pero algunos pacientes raros son homocigotos con dos alelos mutados para las cadenas pro□1(I) y pro□2(I).

Mosaicismo en las células germinales y en las células somáticas

La mayor parte de las variantes letales de la OI son consecuencia de nuevas mutaciones autosómicas dominantes. Sin embargo, la frecuencia de un segundo hijo con una OI letal en la misma familia es de alrededor del 7%, debido a mosaicismo de la línea germinal de uno de los padres. La presencia de mosaicismo de la línea germinal se ha demostrado en varios progenitores de pacientes con OI de tipo II que presentaban el gen mutado en parte de los espermatozoides. Debido a la posibilidad de mosaicismo de la línea germinal, debe informarse a los padres asintomáticos de niños con OI grave que cabe la posibilidad de recurrencia.

Diagnóstico

El diagnóstico suele establecerse basándose en criterios clínicos. La presencia de fracturas acompañadas de escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta o historia familiar de la enfermedad suele ser suficiente. Deben excluirse otras posibles causas de fracturas patológicas, entre ellas el síndrome del niño maltratado, déficit nutricionales, enfermedades malignas y otros trastornos hereditarios, como las CD y la hipofosfatasia. La ausencia de equimosis superficiales ayuda a distinguir la OI del síndrome del niño maltratado. Las radiografías suelen mostrar reducción de la densidad ósea que puede comprobarse con absorciometría fotónica o de rayos X. Sin embargo, no hay acuerdo sobre si el diagnóstico puede hacerse mediante el estudio del hueso al microscopio. En más de la mitad de los pacientes se puede demostrar un defecto molecular en el procolágeno de tipo I por medio de la incubación de fibroblastos cutáneos con aminoácidos radiactivos y análisis posterior de las cadenas pro□ mediante electroforesis en gel de poliacrilamida. El análisis detecta la disminución de la velocidad de síntesis de las cadenas pro□(I) en comparación con las cadenas pro□2(I), cadenas pro□ anormalmente largas o anormalmente cortas y cadenas pro□ con modificación anormal después de la traducción debido a la sustitución de un aminoácido que altera el plegado de la triple hélice. Las mutaciones pueden definirse en la mayoría de los pacientes secuenciando el DNA del genoma. Debido a que cada probando y su familia generalmente tienen una mutación "privada", para poder identificar con exactitud la mutación se necesita un extenso análisis aproximado de 10 000 bases en cada uno de los dos genes. Una vez identificada una mutación en el gen del procolágeno de tipo I, puede utilizarse un análisis basado en la reacción en cadena de la polimerasa para estudiar a los miembros de la familia con riesgo de tener la mutación, y para establecer el diagnóstico prenatal.

Tratamiento

Muchos pacientes con OI pueden desarrollar sus actividades de manera satisfactoria a pesar de tener graves deformidades. Los enfermos con trastornos más leves necesitan poco tratamiento cuando la incidencia de fracturas disminuye tras la pubertad, pero las mujeres sí requieren una atención especial durante el embarazo y después de la menopausia, cuando la incidencia de fracturas aumenta de nuevo. En los casos más graves, los niños necesitan un programa completo de fisioterapia, tratamiento quirúrgico de las fracturas y de las deformidades esqueléticas y educación vocacional.

Muchas de las fracturas sólo provocan desplazamientos ligeros y van acompañadas de escasa tumefacción de los tejidos blandos. Por tanto, pueden tratarse con un apoyo mínimo o tracción durante una o dos semanas, seguido de un yeso ligero. Si las fracturas son relativamente indoloras, la fisioterapia puede iniciarse pronto. La pérdida de masa ósea secundaria a la inactividad física puede evitarse mediante la realización prudente de ejercicio. Algunos médicos recomiendan la inserción de vástagos de acero en los huesos largos para corregir las deformidades de las extremidades, pero resulta difícil valorar la relación riesgo/beneficio y la rentabilidad de este tipo de intervenciones. En los casos de neumonía y corazón pulmonar suele estar justificado un tratamiento convencional agresivo. En los casos de pérdida grave de la audición, se puede obtener un resultado satisfactorio mediante estapedectomía o sustituyendo el estribo por una prótesis. Los sujetos con afección moderada o grave deben ser evaluados de manera periódica para evitar posibles problemas neurológicos. Alrededor de la mitad de los niños consigue un importante aumento del crecimiento si son tratados con hormona de crecimiento. Experimentalmente, se ha propuesto la administración de difosfonatos con objeto de reducir la pérdida ósea. Los resultados iniciales son prometedores, pero los efectos a largo plazo sobre la disminución de la resorción ósea no se conocen. También se ha iniciado un estudio clínico que utiliza las células del estroma de la médula ósea que pueden diferenciarse en osteoblastos tras ser inyectados en la circulación general. En la primera fase del estudio, cuatro niños con OI grave (tipo III) mostraron mejoría clínica después de ablación medular y trasplante de médula ósea completa de un hermano con antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) compatible.

Es de gran importancia proporcionar asesoría y apoyo emocional tanto al paciente como a sus padres; en algunos países existen asociaciones que proporcionan ayuda en estas áreas. La ecografía prenatal detecta a los fetos gravemente afectados hacia las 16 semanas de gestación. Puede establecerse el diagnóstico mediante la demostración de la síntesis de cadenas pro□ anormales, o de la secuenciación del DNA en las vellosidades coriónicas obtenidas por biopsia entre ocho y 12 semanas de gestación.

Síndrome de Ehlers-Danlos

El síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) se caracteriza por hiperelasticidad de la piel e hipermovilidad articular.

Clasificación

Inicialmente se definieron cinco tipos de EDS, basándose principalmente en la magnitud de la afección de la piel, las articulaciones y otros tejidos. El tipo I es la forma grave y clásica de la enfermedad, y se caracteriza por hipermovilidad articular intensa y piel de textura aterciopelada, hiperextensible y con gran facilidad para desarrollar cicatrices. El tipo II es similar al I, pero más leve. En el tipo III la hipermovilidad articular es más notable que las alteraciones cutáneas y en el tipo IV ocurre justamente lo contrario, aunque una característica destacada del tipo IV es que los pacientes muestran predisposición a muerte súbita debida a la rotura de un gran vaso sanguíneo o de otro órgano hueco. El tipo V es similar al II, pero se hereda como rasgo ligado al cromosoma X. El tipo VI se caracteriza por la presencia de escoliosis, fragilidad ocular y una deformidad cónica de la córnea (queratocono). El tipo VII se caracteriza por una importante hipermovilidad articular y resulta difícil de diferenciar del tipo III, salvo por los defectos moleculares característicos del proceso de conversión del procolágeno tipo I a colágeno. El tipo VIII se distingue por la presencia de alteraciones periodontales. Los tipos IX, X y XI se definieron a partir de datos clínicos y bioquímicos preliminares, aunque no se ha demostrado que estas clasificaciones resulten útiles. Debido a la superposición de signos y síntomas, muchos pacientes y familias con algunas de las características del EDS no pueden adscribirse a ninguno de los tipos definidos.

Incidencia

Es difícil determinar la incidencia del EDS debido en gran parte a que los pacientes con síntomas cutáneos o articulares leves rara vez acuden al médico por esta causa. Además, resulta difícil definir el rango de variación normal de características como la movilidad articular o la elasticidad cutánea. La incidencia podría ser de alrededor de uno por cada 5 000 nacimientos, aunque en la población de raza negra se ha observado una incidencia más alta. La mayor parte de los diagnósticos corresponde a los tipos I, II y III.

Piel

Las alteraciones varían desde una piel fina y aterciopelada a una llamativamente hiperextensible (síndrome del "hombre de goma") o que se desgarra o cicatriza con facilidad. Los pacientes con el tipo I presentan las características cicatrices en "papel de cigarrillo". En el tipo IV aparecen extensas cicatrices e hiperpigmentación sobre las prominencias óseas, y la piel puede ser tan fina que son visibles los vasos subcutáneos. En el tipo VIII la piel es más frágil que hiperextensible y cura con cicatrices atróficas y pigmentadas. En varios tipos de EDS existe facilidad para la formación de hematomas.

Alteraciones de los ligamentos y articulaciones

La laxitud e hipermovilidad articular varían desde formas leves a luxaciones irreductibles de las caderas y otras grandes articulaciones. En las formas leves, los pacientes aprenden a reducir por sí mismos las luxaciones y a evitarlas limitando sus actividades físicas. Las formas más graves pueden requerir reparación quirúrgica. Algunos pacientes pueden tener dificultad funcional progresiva con la edad, aunque la laxitud articular grave es compatible con una esperanza de vida normal.

Alteraciones relacionadas

Pueden ocurrir prolapso de la válvula mitral y hernias, sobre todo en el tipo I. Son frecuentes los pies planos y una escoliosis leve o moderada. La laxitud articular extrema y las luxaciones repetidas pueden dar lugar a una artritis degenerativa. En el tipo VI pueden producirse roturas oculares ante traumatismos leves y la cifoescoliosis puede causar dificultad respiratoria. En el tipo VI, las escleróticas suelen ser azules.

Defectos moleculares

Se han encontrado mutaciones en dos de los tres genes del colágeno tipo V en los pacientes con EDS de tipos I y II. En los pacientes con EDS tipo I se encuentran mutaciones en las cadenas ¤1(V) y ¤2(V), pero hasta el momento en los pacientes con EDS tipo II sólo se han encontrado mutaciones en la cadena ¤1(V).

La mayoría de los pacientes con EDS de tipo IV tiene un defecto de la síntesis o de la estructura del procolágeno tipo III, hallazgo compatible con el hecho de que dichos enfermos sean proclives a sufrir roturas espontáneas de la aorta y del intestino, órganos ricos en colágeno de tipo III. La delgadez y la cicatrización de la piel son más difíciles de explicar, ya que el tipo III constituye una pequeña parte del colágeno cutáneo (cuadro 342-1). La mayoría de las 500 o más mutaciones identificadas en el gen del procolágeno de tipo III conducen a una síntesis de cadenas pro¤1(III) anormales, aunque funcionan de manera parcial, que originan procolágeno suicida o que alteran la formación de las fibrillas por los mismos mecanismos que amplifican los efectos de las mutaciones de los genes para el procolágeno tipo I. Las mutaciones similares en el procolágeno tipo III pueden producir también aneurismas aórticos en algunas personas sin otros signos de EDS de tipo IV, MFS, ni otros trastornos hereditarios del tejido conjuntivo.

El tipo VI está producido por mutaciones en el gen que codifica la hidroxilasa de lisilo. En una serie, todos los pacientes eran homocigotos o heterocigotos mixtos para los genes mutados, y todas las mutaciones causaron un déficit intenso de hidroxilasa de lisilo, disminución del contenido de hidroxilisina del colágeno y reducción en las fibras de colágeno. Esta reducción de los enlaces cruzados se explica por el hecho de que algunos de los enlaces cruzados son menos estables si se forman a partir de la lisina en lugar de hacerlo a partir de la hidroxilisina.

El EDS de tipo VII se debe a un defecto de la conversión del procolágeno en colágeno, causado por mutaciones que hacen que el pro-colágeno de tipo I sea resistente a la escisión por la N-proteinasa del procolágeno, o mutaciones que reducen la actividad de esta enzima. En el subtipo VIIA las mutaciones alteran el lugar de ruptura en la cadena pro¤1(I), y en el subtipo VIIB las mutaciones alteran el lugar de ruptura en la cadena pro¤2(I). Los dos subtipos se heredan de forma dominante. El subtipo VIIC está producido por mutaciones que reducen la actividad de la N-proteinasa del procolágeno y se hereda como rasgo autosómico recesivo. En las tres formas de EDS de tipo VII, la persistencia del N-propéptido en la molécula da lugar a la formación de fibrillas de colágeno finas e irregulares. Puesto que la mayoría de estos pacientes no presentan osteopenia clínica, parece que

esas fibrillas finas e irregulares bastan para la mineralización del hueso, aunque no proporcionan la fuerza de tensión necesaria a los ligamentos y cápsulas articulares. Sin embargo, algunos pacientes tienen facilidad para las fracturas, y son difíciles de distinguir de las variantes de osteogénesis imperfecta.

Se desconoce la causa del EDS de tipo VIII. El tipo IX es un trastorno del transporte del cobre. El síndrome, también llamado *síndrome de Menkes*, se debe a un defecto ligado al cromosoma X y se asocia a cutis laxa, hipopigmentación, pelo anormal ("rizado"), aneurismas vasculares, degeneración neurológica y retraso mental. La causa de la enfermedad radica en la mutación de un gen que codifica una trifosfatasa de adenosina (ATPasa) transportadora de cobre (caps. 339 y 344). El EDS de tipo X puede deberse a defectos de la fibronectina, aunque no se han definido mutaciones específicas.

Diagnóstico

El diagnóstico del EDS se basa en criterios clínicos. Los análisis bioquímicos y génicos para detectar los defectos moleculares del síndrome son difíciles y requieren mucho tiempo, aunque en lo futuro debería disponerse de pruebas diagnósticas específicas para las familias en las que se haya conseguido definir la mutación.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico. La reparación quirúrgica y la tensión de los ligamentos articulares requiere una cuidadosa valoración de cada paciente, ya que a menudo dichos ligamentos no pueden mantener las suturas. En los enfermos con facilidad para la formación de hematomas debe valorarse la posibilidad de otros trastornos hemorrágicos. Es probable que deba estudiarse a los pacientes con EDS de tipo IV y a los miembros de sus familias mediante ecografías y técnicas similares, realizadas a intervalos regulares, para detectar precozmente los aneurismas. El tratamiento quirúrgico de éstos puede ser difícil debido a la mayor fragilidad de los tejidos y a la limitada experiencia existente sobre cirugía programada en estos pacientes. Además, debe asesorarse a las mujeres con EDS de tipo IV sobre el mayor riesgo de rotura uterina, hemorragias y otras complicaciones del embarazo.

Condrodisplasias

(véase también el cap. 334) Las condrodisplasias (CD) son trastornos esqueléticos hereditarios que producen enanismo y proporciones corporales anormales. En esta categoría entran también algunas personas con estatura y proporciones corporales normales que muestran características como alteraciones oculares peculiares o hendidura palatina, frecuentes en las formas más graves de CD. Además, muchos pacientes con CD presentan alteraciones articulares degenerativas, y la CD leve en los adultos puede ser difícil de distinguir de la artrosis generalizada primaria. Algunos autores denominan a estas alteraciones "displasias esqueléticas", pero el término más ampliamente utilizado es el de condrodisplasia.

Clasificación

Se han identificado más de 150 tipos y subtipos distintos basándose en diversos criterios, como "portador de la muerte" (tanatóforo), productor de huesos "retorcidos" (diastrófico), con afección de las metáfisis (metafisario), con afección de las epífisis (epifisario) o productor de alteraciones histológicas características, como un aumento evidente del material fibroso de las epífisis (fibrocondrogénesis). Además, varios epónimos se basan en los primeros informes de casos o en los más completos. Las formas graves de estas enfermedades producen deformaciones evidentes de gran parte de las estructuras cartilaginosas y del globo ocular. Las formas leves son más difíciles de clasificar. Entre sus características se encuentran las cataratas, la degeneración del vítreo y el desprendimiento de retina, la frente alta, la cara hipoplásica, la hendidura palatina, las extremidades cortas y finas, y las grandes deformaciones de las epífisis, metáfisis y superficies articulares.

Incidencia

No existen datos sobre la frecuencia de la mayoría de las CD, pero se ha calculado que la incidencia del síndrome de Stickler puede alcanzar una cifra de hasta uno por 10 000. Por tanto, es probable que estas enfermedades se encuentren entre los trastornos hereditarios más frecuentes del tejido conjuntivo.

Defectos moleculares

Las primeras mutaciones que se demostró que causaban CD estaban localizadas en el gen COL2A1 para el colágeno de tipo II, la proteína más abundante en el cartílago. Actualmente se han descrito algunas mutaciones de este gen en variantes de CD que oscilan desde leves a letales. Una gran parte de los pacientes con CD letal, un pequeño número con CD moderadamente grave y alrededor del 2% de las familias con artrosis generalizada de aparición precoz presentan mutaciones en el mismo gen. Sin embargo, otros fenotipos similares también están causados por mutaciones en otros genes, como los genes de los otros tres colágenos, componentes adicionales de la matriz cartilaginosa, factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento y factores de transcripción. El número de genes mutados descrito no refleja necesariamente la incidencia de estas mutaciones en las propias enfermedades, sino la complejidad de los genes y las dificultades técnicas en la búsqueda del gen completo para las mutaciones. Además, refleja la disponibilidad de grandes familias para los análisis de ligamiento del DNA y el gran esfuerzo dedicado por los investigadores al estudio de un gen concreto. Probablemente se identifiquen mutaciones en otros genes.

Las mutaciones identificadas en el gen COL2A1 fueron las primeras encontradas en los pacientes con CD grave, caracterizada por deformidades evidentes de los huesos y el cartílago, como displasia espondiloepifisaria congénita, hipocondrogénesis/acondrogénesis de tipo II y el síndrome de Kniest. Sin embargo, se han encontrado mutaciones en el gen COL2A1 en algunas familias que presentan pocos o ningún síntoma en la infancia pero que en la edad media de la vida presentan rigidez y

dolor articulares, así como alteraciones degenerativas artrósicas. Las mutaciones del gen COL2A1 son similares a las de los genes de los procolágenos de tipos I y III, y las correlaciones entre el genotipo y la gravedad del fenotipo también son difíciles. El síndrome de Stickler y otros síndromes relacionados están producidos por mutaciones en tres genes diferentes: el gen COL2AI del colágeno de tipo II y los genes COL11A1 y COL11A2 del colágeno de tipo XI. Una serie de mutaciones que introducen señales de terminación prematura en el gen COL2A1 dan lugar al síndrome de Stickler clásico. Sin embargo, algunos pacientes con este trastorno tienen sustituciones de glicina en el gen COL11A1. Se han encontrado mutaciones de corte y empalme del RNA en el gen COL11A1 en pacientes con el síndrome de Marshall, similar al de Stickler clásico pero con alteraciones oculares más leves y pérdida de audición más intensa.

Muchos enfermos con CD metafisaria de Schmid, que se caracteriza por estatura corta, *coxa vara*, metáfisis ensanchadas y marcha de ánade, tienen mutaciones en el gen del colágeno de tipo X, un colágeno corto formador de redes presente principalmente en la zona hipertrófica del cartílago endocondral.

Se han identificado mutaciones en el receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (*fibroblast growth factor receptor*, FGFR3) en la mayoría de los pacientes con acondroplasia, la causa más frecuente de enanismo de extremidades cortas, que se acompaña de macrocefalia y displasias de las metáfisis de los huesos largos. La misma mutación de una sola base del gen que convierte la glicina en arginina en la posición 380 está presente en más del 90% de los pacientes. La mayoría de los enfermos manifiestan mutaciones nuevas esporádicas, y este cambio del nucleótido debe de ser una de las mutaciones recurrentes más frecuentes en el genoma humano. Esta mutación causa una transducción de la señal no regulada a través del receptor y un desarrollo inadecuado del cartílago. Se han identificado mutaciones que alteran otros dominios del FGFR3 en pacientes con hipocondroplasia y displasia tanatófora, trastornos más graves, y en algunas familias con una variante de craneosinostosis. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con craneosinostosis parecen tener mutaciones en el *gen relacionado del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2*.

Se han encontrado mutaciones en el gen de la proteína de la matriz oligomérica del cartílago (*cartilage oligomeric matrix protein*, COMP) en pacientes con displasia epifisaria múltiple o seudoacondroplasia, y en síndromes relacionados que se caracterizan por miembros cortos y artritis degenerativa. Sin embargo, algunas familias con displasia epifisaria múltiple tenían una mutación en los genes para las cadenas α1(IX), α2(IX) o α3(IX) del colágeno del tipo IX (COL9A1, COL9A2 y COL9A3), o matrilina 3. Todas las mutaciones conocidas en estos dos genes conocidos de el colágeno IX en pacientes con displasia epifisaria múltiple producen incorporación de los codones en el mismo dominio. Se encontraron una mutación predisponente en COL9A2 y una en COL9A3 en pacientes finlandeses que tenían el frecuente trastorno consistente en ciática y hernias discales vertebrales.

Diagnóstico

El diagnóstico de las formas graves de CD se establece por el análisis del aspecto físico, los hallazgos radiológicos, las alteraciones histológicas y la evolución clínica.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento definitivo. El tratamiento sintomático va dirigido a las manifestaciones secundarias, como la artritis degenerativa. Muchos pacientes necesitan prótesis articulares y cirugía correctora de la hendidura palatina. Los ojos deben vigilarse de forma meticulosa para detectar la aparición de cataratas y por la necesidad de hacer un tratamiento con láser para prevenir el desprendimiento de retina. Conviene advertir a los pacientes que eviten la obesidad y los deportes de contacto. Es esencial el asesoramiento sobre los graves problemas psicológicos derivados de la estatura corta, y en muchos países se han formado grupos de apoyo al respecto. A veces, la ecografía permite establecer el diagnóstico prenatal, aunque con una frecuencia inferior a la de la OI. Existen pruebas específicas de DNA para las CD producidas por mutaciones en la mayoría de los genes identificados a la fecha.

Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan (MFS) se caracteriza por una tríada de manifestaciones: 1) extremidades largas y finas, a menudo asociadas con otras alteraciones esqueléticas, como la relajación articular y la aracnodactilia; 2) disminución de la visión como consecuencia de luxación del cristalino (*ectopia lentis*); y 3) aneurismas aórticos que afectan de manera característica a la base de la aorta.

Clasificación

El diagnóstico clínico es frecuentemente problemático, ya que algunos miembros afectados de familias con MFS se presentan sólo con una o dos características del cuadro clínico típico. Además, muchos pacientes presentan una o dos de estas características sin antecedentes familiares, aparentemente debido a mutaciones esporádicas. Por este motivo, con frecuencia es difícil saber si el paciente con ectopia del cristalino o el hábito corporal característico del MFS se encuentra en riesgo de desarrollar un aneurisma aórtico que amenazaría su vida con base en los datos clínicos nada más. Las nuevas pruebas diagnósticas del DNA para mutaciones en los genes de la fibrilina-1 y la fibrilina-2 pueden probablemente resolver gran parte de estos problemas, pero no todos. La mayoría de los pacientes propensos a presentar un aneurisma aórtico como un componente del MFS se pueden identificar mediante detección de mutaciones en el gen de la fibrilina-1. Algunos de estos pacientes tienen aneurismas aórticos producidos por estas mutaciones, sin otras alteraciones esqueléticas u oculares típicas del MFS. Los pacientes con la forma rara de MFS caracterizada por aracnodactilia con contractura en lugar de relajación articular, habitualmente pueden identificarse por mutaciones en el gen de la fibrilina-2, estructuralmente similar al de la fibrilina-1. Los datos preliminares sugieren que estos últimos pacientes no son propensos a presentar aneurismas. Sin embargo, los miembros afectados de algunas familias raras con una mutación en el gen de la fibrilina-1 también pueden no presentarlos, incluso aunque tengan alteraciones oculares o esqueléticas. Por tanto, las pruebas del DNA son más útiles si: 1) se detecta una mutación en uno

de los dos genes, y 2) existen datos basados en los síntomas clínicos de que la misma mutación se produce en la familia del paciente o en otras familias con características clínicas similares.

Incidencia y herencia

La incidencia del MFS es de alrededor de uno por 10 000 en la mayoría de los grupos étnicos y raciales. Se hereda de forma autosómica dominante, pero al menos una cuarta parte de los pacientes no tienen ningún padre afectado, por lo que es probable que estos casos estén causados por nuevas mutaciones.

Alteraciones esqueléticas

Los pacientes suelen ser altos en comparación con los demás miembros de la familia y tienen extremidades largas. La relación entre el segmento superior (parte superior de la cabeza a rama superior del pubis) y el segmento inferior (rama superior del pubis hasta el suelo) suele estar dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad, la raza y el sexo. Los dedos y las manos son largos y finos, y tienen aspecto de araña (aracnodactilia). Muchos pacientes tienen graves deformaciones torácicas, como depresión (*pectus excavatum*), protrusión (*pectus carinatum*) o asimetría. La escoliosis es frecuente y suele ir acompañada de cifosis. Son frecuentes el paladar ojival y arcos pedios altos o pies planos. Algunos pacientes muestran una hipermovilidad articular intensa, similar a la del síndrome de Ehlers-Danlos.

Alteraciones cardiovasculares

Las alteraciones cardiovasculares son el origen principal de la morbilidad y mortalidad de estas personas (cap. 231). En los primeros años de vida, aparece un prolapso de la válvula mitral que en alrededor de la cuarta parte de los pacientes evoluciona a insuficiencia mitral de gravedad progresiva debido a la redundancia de las valvas, al estiramiento de las cuerdas tendinosas y a la dilatación del anillo valvular. La dilatación de la raíz de la aorta y de los senos de Valsalva es característica y un signo de mal pronóstico de la enfermedad que puede presentarse a cualquier edad, y en algunos casos raros puede detectarse intraútero por ecografía. La velocidad con que se produce la dilatación es imprevisible, pero puede llegar a causar insuficiencia, disección y rotura aórtica. Es probable que las tensiones físicas y emocionales, al igual que el embarazo, aceleren este proceso.

Alteraciones oculares

La luxación del cristalino puede ser muy evidente, pero para llegar al diagnóstico suele ser necesaria la dilatación pupilar y la exploración con lámpara de hendidura. El desplazamiento no suele ser progresivo, pero puede contribuir a la formación de cataratas. Con frecuencia el globo ocular está alargado, la gran mayoría de los pacientes son miopes y en algunos se produce un desprendimiento de retina. Algunos pacientes presentan degeneración reticular y desgarros retinianos; casi todos los enfermos tienen una visión adecuada.

Cambios asociados

En los hombros y nalgas pueden formarse estrías. Por lo demás, la piel es normal. Algunos pacientes presentan neumotórax espontáneo, y son frecuentes las hernias inguinales y las hernias en las incisiones. En la tomografía computadorizada es frecuente observar una importante dilatación del saco dural que suele ser asintomática. Es característico que los pacientes sean delgados y tengan escaso tejido adiposo subcutáneo, pero los adultos pueden presentar obesidad centrípeta.

Defectos moleculares

Casi todos los pacientes que manifiestan las características clásicas del MFS son homocigotos para las mutaciones en un gen del cromosoma 15 que codifica la fibrilina-1, una glucoproteína de 350 kDa que es un componente fundamental de las microfibrillas asociadas con la elastina. Estas microfibrillas son abundantes en los grandes vasos sanguíneos y en los ligamentos suspensorios del cristalino. Las mutaciones del gen de la fibrilina-1 son mutaciones de sentido equivocado, mutaciones sin sentido, perdidas dentro del marco de lectura y mutaciones en los puntos de corte y empalme del RNA. Muchas de estas mutaciones producen sustituciones de un solo aminoácido en dominios del tipo del factor de crecimiento epidérmico de la molécula, que pueden estar relacionados con la unión al calcio. Las mutaciones del gen de la fibrilina-2 que producen la variante de MFS caracterizada por contracturas parecen seguir un patrón similar. Como la mayoría de los trastornos genéticos, la naturaleza y la localización de las mutaciones en los genes sólo proporciona un indicio de la gravedad del fenotipo, a menos que se haya encontrado la misma mutación en otros miembros de la misma familia, o en otros pacientes similares no relacionados. Sin embargo, existe un conjunto de mutaciones en la porción media de la molécula de la fibrilina-1 codificada por los exones 23 a 32 que produce el fenotipo más grave, llamado *MFS neonatal*. No se conoce aún la función de la fibrilina, pero los datos disponibles sugieren que se autoensambla en una estructura fibrilar y que la conformación y propiedades superficiales de la totalidad de la molécula son esenciales para que el ensamblaje sea normal. Por tanto, las consecuencias funcionales de las mutaciones que dan lugar a cambios de la secuencia de aminoácidos de la fibrilina pueden ser similares a los efectos de las mutaciones que cambian la conformación de un colágeno fibrilar.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece fácilmente cuando el paciente y otros miembros de su familia presentan luxación del cristalino, dilatación aórtica y extremidades largas y delgadas, junto con cifoescoliosis u otras deformaciones torácicas. Es frecuente llegar al diagnóstico al encontrar ectopia del cristalino y un aneurisma de la aorta ascendente en ausencia de hábito marfanoide o de antecedentes familiares. En todos los pacientes en los que se sospeche el diagnóstico deberá hacerse una exploración con lámpara de hendidura y un ecocardiograma. Además, será preciso descartar la homocistinuria mediante un análisis de cianuro-nitroprusiato negativo para la presencia de disulfuros en orina (cap. 343). Algunos pacientes con EDS tipos I, II y III tienen ectopia del cristalino, pero no presentan hábito marfanoide y en cambio muestran alteraciones cutáneas

características que no se encuentran en el MFS. Los pacientes con aneurismas aórticos familiares tienden a presentar aneurismas en la base de la aorta abdominal. Sin embargo, la localización de los aneurismas es variable y la elevada incidencia de aneurismas aórticos en la población general (uno de cada 100) dificulta el diagnóstico diferencial, a no ser que existan otras manifestaciones claras de MFS. Algunas familias con aneurismas aórticos familiares tienen mutaciones en el gen del procolágeno de tipo III.

Tratamiento

No existe un tratamiento definido, pero varios autores han recomendado el uso del propranolol o de otros bloqueadores adrenérgicos beta para disminuir la tensión arterial, y por tanto retrasar o evitar la dilatación aórtica. La sustitución quirúrgica de la aorta, de la válvula aórtica o de la válvula mitral ha dado un resultado satisfactorio en algunos pacientes. Hay que hacer un seguimiento cuidadoso con ecocardiogramas y otras técnicas de evaluación de las alteraciones cardiovasculares a todos los pacientes (cap. 231). Es probable que deba advertirse a los pacientes sobre los riesgos del estrés físico o emocional intenso y del embarazo.

La escoliosis tiende a ser progresiva y debe tratarse con férulas mecánicas y fisioterapia si supera los 20, o con cirugía si es mayor de 45. La luxación de los cristalinos rara vez obliga a su extirpación quirúrgica, pero hay que vigilar estrechamente la aparición de desprendimiento de retina en estos enfermos.

Se dispone de pruebas diagnósticas de varios laboratorios basadas en la detección de los defectos de la fibrilina en fibroblastos cutáneos cultivados o análisis de DNA del gen.

Enfermedades relacionadas con la elastina

Como sería de esperar a partir del papel de la elastina en el mantenimiento de la elasticidad de la piel, las mutaciones del gen que la codifica provocan *cutis laxa*, un grupo raro y heterogéneo de enfermedades que se caracteriza por una piel laxa y sin elasticidad.

Epidermólisis ampollosa

El término epidermólisis ampollosa (*epidermolisis bullosa*, EB) se utiliza para referirse a un grupo de trastornos similares en los que la piel y los tejidos epiteliales relacionados se rompen y forman ampollas ante traumatismos mínimos. Como sucede en la mayoría de las enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo, las manifestaciones clínicas varían desde las formas letales a las alteraciones leves.

Clasificación

Teniendo en cuenta el plano en que se forma la ampolla, se distinguen cuatro categorías: EB simple, en la que las ampollas afectan a la epidermis; EB hemidesmosómica, en la que se producen fisuras entre los queratinocitos y entre éstos y la lámina basal; EB de la unión, en la que las ampollas se forman en la unión dermoepidérmica; y EB distrófica, en la que las ampollas se forman en la dermis.

Incidencia

Se calcula que la incidencia de la EB en Estados Unidos es de uno por 50 000.

Defectos moleculares

Se han definido las bases moleculares de varias formas específicas de EB. Se encontraron mutaciones en el gen de la queratina 14 o de la queratina 5, dos de las queratinas principales de las células epiteliales basales, durante el estudio de una serie de pacientes con EB simple. Los pacientes que padecen ictiosis epidermolítica, un trastorno relacionado, tienen mutaciones en la queratina 1 y 10. El nuevo fenotipo patológico de la EB hemidesmosómica tiene tres variantes clínicas producidas por mutaciones en uno de cuatro genes: 1) una forma generalizada de EB, atrófica y benigna, está producida por mutaciones en el gen COL17A1 del colágeno de tipo XVII; 2) una variante con EB asociada a atresia pilórica y a otras alteraciones intestinales está causada por mutaciones en el gen de la integrina α6 (ITG A6) o en el gen de la integrina β4 (ITG B4), y 3) otra variante caracterizada por la formación de ampollas relativamente leve en el nacimiento, pero asociada con una distrofia muscular de aparición tardía, está causada por mutaciones en el gen de la plectina (PLEC-1). La EB de la unión está producida por mutaciones en uno de los tres genes de la laminina (LAMA-3, LAMB-3, LAMC-2). La forma distrófica más grave de EB se debe a mutaciones en el gen del colágeno del tipo VII (COL7A1) que forma las fibrillas que fijan a la epidermis contra la dermis.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la fragilidad de la piel, que se rompe con facilidad y forma ampollas. También se dispone de pruebas diagnósticas del DNA. La EB simple y la EB hemidesmosómica suelen ser más leves que la EB de la unión o que la EB distrófica. Las variantes distróficas de la EB suelen asociarse con cicatrices grandes y prominentes. La clasificación en subtipos suele requerir el estudio con microscopia electrónica. El tratamiento es sintomático.

Síndrome de Alport

El síndrome de Alport (*Alport syndrome*, AS) es un trastorno hereditario que se caracteriza por hematuria. En la actualidad se reconocen cuatro formas: 1) AS clásico, que es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X y que se caracteriza por hematuria, sordera sensitivoneural y deformación cónica de la superficie anterior del cristalino (lenticono); 2) un subtipo de la forma ligada el cromosoma X que se asocia a leiomiomatosis difusa; 3) una forma autosómica recesiva, y 4) una forma autosómica dominante. Las dos formas autosómicas pueden producir enfermedad renal sin sordera ni lenticono.

Incidencia

La incidencia del AS es de alrededor de uno por 10 000 en la población general, aunque llega a ser de uno por 5 000 en ciertos grupos étnicos. Alrededor del 80% de los pacientes con AS presentan la variante ligada al cromosoma X.

Defectos moleculares

En los pacientes con AS clásico, el estudio renal con microscopia electrónica revela membranas basales glomerulares de espesor hasta cinco veces superior al normal, con distorsión y hendiduras en la lámina densa. Las formas ligadas al cromosoma X y la forma autosómica recesiva están causadas principalmente por mutaciones en los genes de las cadenas α3(IV), α4(IV), α5(IV) o α6 (IV) del colágeno de tipo IV, un componente fundamental de las membranas basales. Los genes que codifican las proteínas están dispuestos por parejas en cromosomas diferentes con una orientación cabeza con cabeza y con inductores superpuestos, es decir, que los genes de las cadenas α1(IV) y α2(IV) se encuentran cabeza con cabeza en el cromosoma 13q34; los genes de las cadenas α3(IV) y α4(IV) se encuentran en el cromosoma 2q35-37, y los genes de las cadenas α5 (IV) y α6(IV) están localizados en el cromosoma Xq22. Una variante ligada al cromosoma X está causada por mutaciones en el gen COL4A5, y la variante ligada al cromosoma X asociada a la leiomiomatosis está causada por pérdidas del gen COL4A5 y del gen próximo COL4A6. Las variantes autosómicas recesivas están producidas por mutaciones en los genes COL4A3 y COL4A4, y todavía no se han identificado las mutaciones responsables de las variantes autosómicas dominantes, pero se han mapeado en el mismo locus que los genes COL4A3 y COL4A4.

Diagnóstico

El diagnóstico del AS clásico se basa en la hematuria, la sordera sensitivoneural y el lenticono hereditarios y ligados al cromosoma X. A causa de esta transmisión ligada al cromosoma X, las mujeres suelen mostrar una afección menos grave que los varones, por lo que en ellas el diagnóstico suele pasar inadvertido. La hematuria progresa a nefritis y puede producir insuficiencia renal durante las etapas tardías de la adolescencia en los varones afectados y a edades más avanzadas en algunas mujeres. La sordera sensitivoneural afecta sobre todo a los tonos agudos y a menudo sólo puede detectarse mediante audiografía; no suele ser progresiva. Se puede encontrar lenticono sin nefritis, pero generalmente se considera patognomónico del AS clásico. El trasplante renal suele ser exitoso.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agradecimientos

Los autores agradecen las contribuciones de Helena Kuivaniemi y Gerard Tromp a este capítulo en las ediciones anteriores del Harrison.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Byers PH, Cole WG: Osteogenesis imperfecta, in *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*, 2d ed, PM Royce, B Steinmann (eds). New York, Wiley-Liss, 2002, p 385

De Paepe A et al: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 62:417, 1996

Glorieux FH et al: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 339:947, 1998 [PMID: 9753709]

Horton WA, Hecht JT: Chondrodysplasias: Disorders of cartilage matrix protein, in *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*, 2d ed, PM Royce, B Steinmann (eds). New York, Wiley-Liss, 2002, p 909

International Working Group on Constitutional Diseases of Bone: International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). Am J Med Genet 79:376, 1998

Kashtan CE: Alport syndrome: An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. Medicine 78:838, 1999

Manouvrier-Hanu S et al: Genetics of limb anomalies in humans. Trends Genet 15:409, 1999 [PMID: 10498937]

Kuivaniemi H et al: Mutations in the fibrillar collagens (types I, II, III, IX and XI), and fibril-associated collagen, and the network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage and blood vessels. Hum Mutat 9:300, 1997 [PMID: 9101290]

Marini JC: Osteogenesis imperfecta. Comprehensive management. Adv Pediatr 35:391, 1988 [PMID: 3055864]

Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part II: Molecular insights into skeletal development-matrix components and their homeostasis. FASEB J 11:227, 1997 [PMID: 9068611]

Pepin M et al: Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. N Engl J Med 342:673, 2000 [PMID: 10706896]

Prockop DJ: Mutations in collagen genes as a cause of connective-tissue diseases. N Engl J Med 326:540, 1992 [PMID: 1732793]

Prockop DJ, Kivirikko KI: Collagen: Molecular biology, diseases and potentials for therapy. Annu Rev Biochem 64:403, 1996

Pulkkinen L, Uitto J: Mutations analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa. Matrix Biol 18:29, 1999 [PMID: 10367729]

Ramirez F et al: Marfan syndrome: New clues to genotype-phenotype correlations. Ann Med 31:202, 1999 [PMID: 10442675]

Steinmann B et al: The Ehlers-Danlos syndrome, in *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*, 2d ed, PM Royce, B Steinmann (eds). New York, Wiley-Liss, 2002, p 431

Tassabehji M et al: An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa. Hum Mol Genet 7:1021, 1998 [PMID: 9580666]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos hereditarios del metabolismo de los aminoácidos que se presentan en adultos: introducción

Los aminoácidos no son sólo los "bloques de construcción" de las proteínas, sino que además sirven como neurotransmisores (glicina, glutamato, ácido gammaaminobutírico) o como precursores de hormonas, coenzimas, pigmentos, purinas y pirimidinas. El hombre no puede sintetizar ocho aminoácidos, que se consideran *esenciales*, y debe obtenerlos de fuentes dietéticas. Los otros se forman de manera endógena. Cada aminoácido tiene una vía de degradación única por medio de la cual se emplean sus nitrógenos y sus carbonos componentes para la síntesis de otros aminoácidos, carbohidratos y lípidos. Los trastornos del metabolismo y el transporte de los aminoácidos (cap. 344) son raros de manera individual, pues las incidencias varían entre uno en 10 000 en casos de cistinuria o fenilcetonuria y uno en 200 000 en los de homocistinuria y alcaptonuria, pero de manera colectiva afectan quizá a uno de cada 1 000 recién nacidos. Casi todos se transmiten como rasgos autosómicos recesivos.

Las características de los trastornos hereditarios del catabolismo de los aminoácidos se resumen en el cuadro 343-1. En general, estos trastornos reciben su nombre por el compuesto que se acumula en la concentración más alta en la sangre (*-emias*) o la orina (*-urias*). En muchos trastornos (a menudo llamados *aminoacidopatías*) el aminoácido que los origina se encuentra en exceso; en otros, denominados en general *acidemias orgánicas*, se acumulan los productos de las vías catabólicas. El compuesto o los compuestos que se acumulan dependen, desde luego, del sitio del bloqueo enzimático, la reversibilidad de las reacciones a nivel proximal de la lesión y la disponibilidad de vías alternativas de "afluencia". Son frecuentes las heterogeneidades bioquímica y genética. Se reconocen cinco formas diferentes de fenilalaninemia, siete de homocistinuria y siete de acidemia metilmalónica. Esta heterogeneidad refleja la presencia de un conjunto incluso más grande de defectos moleculares.

Cuadro 343-1. Trastornos hereditarios del metabolismo de los aminoácidos

Aminoácido (s)	Trastorno	Enzima defectuosa	Datos clínicos	Modo de herencia[a]
Fenilalanina	Fenilcetonuria de tipo I	Hidroxilasa de fenilalanina	Retraso mental, microcefalia, piel y pelo hipopigmentados, eccema, olor a "ratón"	AR
	Fenilcetonuria de tipo II	Reductasa de dihidropteridina	Retraso mental, hipotonía, espasticidad, mioclonía	AR
	Fenilcetonuria de tipo III	Sintasa de 6-piruvoil-tetrahidropterina	Distonía, deterioro neurológico, convulsiones, retraso mental	AR
	Deficiencia de ciclohidrolasa I de GTP	Ciclohidrolasa I de GTP	Retraso mental, convulsiones, distonía, temperatura corporal inestable	AR
	Deficiencia de deshidratasa de carbinolamina	Deshidratasa de pterin-4α-carbinolamina	Hiperfenilalaninemia transitoria (benigna)	AR
Tirosina	Tirosinemia tipo I (hepatorrenal)	Hidrolasa de fumarilacetoacetato	Insuficiencia hepática, cirrosis, raquitismo, desmedro, neuropatía periférica, olor a "col hervida"	AR
	Tirosinemia tipo II (oculocutánea)	Transaminasa de tirosina	Queratosis palmoplantar, erosiones corneales dolorosas con fotofobia, retraso mental (?)	AR
	Tirosinemia tipo III	Dioxigenasa de 4-hidroxifenilpiruvato	Hipertiroxinemia con función hepática normal, retraso mental ocasional	AR

	Hawkinsonuria	Dioxigenasa de 4-hidroxifenilpiruvato	Desmedro transitorio, acidosis metabólica durante la lactancia	AD
	Alcaptonuria	Oxidasa de ácido homogentísico	Ocronosis, artritis, valvulopatía cardíaca, calcificación de arterias coronarias	AR
	Albinismo (oculocutáneo)	Tirosinasa	Hipopigmentación de pelo, piel y fondos oculares; pérdida visual; fotofobia	AR
	Albinismo (ocular)	Enzimas o transportadores diferentes	Hipopigmentación del fondo ocular, pérdida visual	AR, XL
	Distonía que reacciona a la DOPA	Hidroxilasa de tirosina	Rigidez, hipotonía truncal, temblor, retraso mental	AR
GABA	Aciduria 4-hidroxibutírica	Deshidrogenasa de semialdehído succínico	Convulsiones, retraso mental, ataxia	AR
Triptófano	Triptofanuria	No se sabe	Retraso mental, ataxia, fotosensibilidad cutánea	AR
	Hidroxicinurreninuria	Cinurreninasa	Retraso mental, espasticidad	AR
Histidina	Histidinemia	Liasa de histidina y amoníaco	Trastorno benigno	AR
	Aciduria urocánica	Urocanasa	Trastorno benigno	AR
	Aciduria formiminoglutámica	Formiminotransferasa	Retraso mental ocasional	AR
Glicina	Encefalopatía por glicina	Segmentación de la glicina (4 enzimas)	Convulsiones infantiles, letargo, apnea, retraso mental profundo	AR
	Sarcosinemia	Deshidrogenasa de sarcosina	Trastorno benigno	AR
	Hiperoxaluria de tipo I	Aminotransferasa de alanina:glioxilato	Nefrolitiasis de oxalato de calcio, insuficiencia renal	AR

	Hiperoxaluria de tipo II	Deshidrogenasa de ácido D-glicérico/ reductasa de glioxilato	Nefrolitiasis de oxalato de calcio, insuficiencia renal	AR
Serina	Deficiencia de deshidrogenasa de fosfoglicerato	Deshidrogenasa de fosfoglicerato	Convulsiones, microcefalia, retraso mental	AR
Prolina	Hiperprolinemia de tipo I	Oxidasa de prolina	Trastorno benigno	AR
	Hiperprolinemia de tipo II	Deshidrogenasa de Δ^1-pirrolina-5-carboxilato	Convulsiones febriles, retraso mental	AR
	Hiperhidroxiprolinemia	Oxidasa de hidroxiprolina	Trastorno benigno	AR
	Deficiencia de prolidasa	Prolidasa	Retraso mental leve, dermatitis crónica	AR
Metionina	Hipermetioninemia	Adenosiltransferasa de metionina	Trastorno por lo general benigno	AR
Homocistina	Homocistinuria	Sintasa beta de cistationina	Luxación del cristalino, enfermedad vascular trombótica, retraso mental, osteoporosis	AR
	Homocistinuria	Reductasa de 5, 10-metileno-tetrahidrofolato	Retraso mental, anormalidades de marcha y psiquiátricas, accidentes vasculares cerebrales recurrentes	AR
	Homocistinuria	Sintasa de metionina (CblE a G)	Retraso mental, hipotonía, convulsiones, anemia megaloblástica	AR
	Homocistinuria y acidemia metilmalónica	De eflujo y metabolismo lisosómico de la vitamina B_{12} (CblC a -D, -F)	Retraso mental, letargo, desmedro, hipotonía, convulsiones, anemia megaloblástica	AR
Cistationina	Cistationinuria	Cistationinasa gamma	Trastorno benigno	AR

Cistina	Cistinosis	Cistinosina CTNS (eflujo lisosómico)	Síndrome renal de Fanconi, raquitismo, fotofobia, hipotonía, insuficiencia renal	AR
S-Sulfo-L-cisteína	Sulfocisteinuria	Deficiencia de oxidasa de sulfato o de cofactor molibdeno	Convulsiones, retraso mental, cristalinos luxados	AR
Lisina	Hiperglicinemia, sacaropinuria	Sintasa de semialdehído aminoadípico alfa	Trastorno benigno	AR
Lisina, triptófano	Acidemia cetoadípica alfa	Deshidrogenasa de ácido cetoadípico alfa	Trastorno benigno	?
	Acidemia glutárica de tipo I	Deshidrogenasa de glutaril-CoA	Distonía y atetosis progresivas, retraso mental leve	AR
	Acidemia glutárica de tipo II	Flavoproteína de transferencia de electrones, oxidorreductasa de ETF ubicuinona	Hipoglucemia, acidosis metabólica, olor a "pies sudorosos", hipotonía, miocardiopatía	AR
Ornitina	Atrofia incurvada de coroides y retina	Aminotransferasa delta de ornitina	Miopía, ceguera nocturna, pérdida de la visión periférica, cataratas, degeneración coriorretiniana	AR
Del ciclo de la urea	Deficiencia de sintasa de carbamilfosfato	Sintasa I de carbamilfosfato	Letargo que progresa hasta coma, aversión a las proteínas, retraso mental, hiperamoniemia	AR
	Deficiencia de sintasa de *N*-acetilglutamato	Sintasa de *N*-acetilglutamato	Letargo que progresa hasta coma, aversión a las proteínas, retraso mental, hiperamoniemia	AR

	Deficiencia de transcarbamilasa de ornitina	Transcarbamilasa de ornitina	Letargo que progresa hasta coma, aversión a las proteínas, retraso mental, hiperamoniemia	XL
	Citrulinemia de tipo I	Sintasa de argininosuccinato	Letargo que progresa hasta coma, aversión a las proteínas, retraso mental, hiperamoniemia	AR
	Acidemia argininosuccínica	Liasa de argininosuccinato	Letargo que progresa hasta coma, aversión a las proteínas, retraso mental, hiperamoniemia	AR
	Deficiencia de arginasa	Arginasa	Tetraparesia espástica, retraso mental, hiperamoniemia leve	AR
	Hiperornitinemia, hiperamoniemia, homocitrulinuria	Transportador ORNT1 de ornitina mitocondrial	Vómitos, letargo, desmedro, retraso mental, crisis de confusión, hiperamoniemia, intolerancia a las proteínas	AR
	Citrulinemia de tipo II	Transportador CTLN2 de aspartato y glutamato mitocondrial	Colestasis intrahepática neonatal, presentación en el adulto con cambios repentinos de la conducta y estupor, coma e hiperamoniemia	AR
Valina	Hipervalinemia	Aminotransferasa de valina	Vómitos, fiebre, desmedro, hipotonía	AR
Leucina, isoleucina	Hiperleucina-isoleucinemia	Aminotransferasa de leucina e isoleucina	Convulsiones, desmedro, retraso mental	?

Valina, leucina, isoleucina	Enfermedad de orina en jarabe de arce (defectos en E1α, E1β, E2, E3)	Deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada	Letargo, vómitos, encefalopatía, convulsiones, retraso mental, olor a "jarabe de arce", intolerancia a las proteínas	AR
Leucina	Acidemia isovalérica	Deshidrogenasa de isovaleril-CoA	Acidosis, cetosis, vómitos, coma, hiperamoniemia, olor a "pies sudorosos", intolerancia a las proteínas	AR
	3-Metilcrotonilglicinuria	Carboxilasa de 3-metilcrotonil-CoA	Acidosis metabólica inducida por estrés, hipotonía, hipoglucemia, olor a "orina de gato"	AR
	3-Metilcrotonilaciduria tipo I	Deficiencia de hidratasa de 3-metilglutaconil-CoA	Acidosis inducida por estrés, retraso mental, hipotonía, hepatomegalia	AR
	3-Metilglutaconicaaciduria tipo I	Liasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA	Hipoglucemia hipocetósica y acidemia inducidas por estrés, encefalopatía, hiperamoniemia	AR
Isoleucina	Deficiencia de 3-oxotiolasa	3-Oxotiolasa	Acidosis y cetosis inducidas por ayuno, vómitos, letargo	AR
Valina, isoleucina, metionina, treonina	Acidemia propiónica (pccA, -B, -C)	Carboxilasa de propionil-CoA (pcc)	Cetoacidosis metabólica, hiperamoniemia, hipotonía, letargo, coma, intolerancia a las proteínas, retraso mental, hiperglicinemia	AR
	Deficiencia múltiple de carboxilasa y biotinidasa	Sintasa o biotinidasa de holocarboxilasa	Cetoacidosis metabólica, erupción difusa, alopecia, convulsiones, retraso mental	AR

	Acidemia metilmalónica (mutasa, CblA, -B)	Mutasa de metilmalonil-CoA o reductasa/ adenosiltransferasa de cobalamina	Cetoacidosis metabólica, hiperamoniemia, hipotonía, letargo, coma, intolerancia a las proteínas, retraso mental, hiperglicinemia	AR

[a] AR, autosómico recesivo; XL, ligado a X (*X-linked*); AD, autosómico dominante.

Nota: GTP, guanosina 5'-trifosfato (*guanosine 5'-triphosphate*); DOPA, dihidroxifenil-alanina (*dihydroxyphenylalanine*); GABA, ácido gammaaminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*); Cbl, cobalamina.

Las manifestaciones de estos trastornos varían con amplitud (cuadro 343-1). Algunos, como la sarcosinemia, no tienen consecuencias clínicas. En el otro extremo, la deficiencia completa de transcarbamilasa de ornitina es letal en el neonato que se deja sin tratamiento. En más de la mitad de los problemas de esta clase ocurre disfunción del sistema nervioso central (SNC) en forma de retraso del desarrollo, convulsiones, alteraciones del sensorio o trastornos de la conducta. En muchas de las perturbaciones de los intermediarios del ciclo de la urea se producen vómitos inducidos por proteínas, disfunción neurológica e hiperamoniemia. Un problema frecuente de presentación en las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada es la cetoacidosis metabólica, que suele acompañarse de hiperamoniemia. Algunas otras alteraciones se caracterizan por afección hística u orgánica, como hepatopatía, insuficiencia renal, anormalidades cutáneas o lesiones oculares.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16267323]

Se emplea con frecuencia el análisis de los aminoácidos plasmáticos (mediante cromatografía de intercambio de iones) y los ácidos orgánicos urinarios (por cromatografía de gases y espectrometría de masa) para diagnosticar y vigilar a la mayor parte de estas enfermedades. El diagnóstico se confirma mediante análisis enzimático de las células o los tejidos de los pacientes o mediante pruebas del DNA. Las manifestaciones clínicas de muchos de estos padecimientos se pueden prevenir o mitigar si se logra el diagnóstico de manera oportuna y se instituye con prontitud el tratamiento apropiado (p. ej., restricción dietética de proteínas o aminoácidos o complementación con vitaminas). Este es el motivo por el que se investigan de manera sistemática varios de estos trastornos en los neonatos. En este capítulo se habla de trastornos seleccionados que ilustran los principios, las propiedades y los problemas planteados por las perturbaciones del metabolismo de los aminoácidos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hiperfenilalaninemias

Las hiperfenilalaninemias (cuadro 343-1) son resultado de conversión deficiente de la fenilalanina en tirosina. La más frecuente y de mayor importancia clínica es la *fenilcetonuria* (con una frecuencia de 1:10 000), que es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por aumento de la concentración de fenilalanina y sus productos metabólicos en los líquidos corporales, y por retraso mental grave si no se trata durante la lactancia. Es resultado de reducción de la actividad de la hidroxilasa de la fenilalanina (fenilcetonuria del tipo I). La acumulación de fenilalanina inhibe el transporte de otros aminoácidos requeridos para la síntesis de proteínas y neurotransmisores, reduce la síntesis y aumenta la degradación de la mielina, y tiene como consecuencia formación inadecuada de noradrenalina y serotonina. La fenilalanina es un inhibidor competitivo de la tirosinasa, enzima clave en la vía de la síntesis de melanina, y es la causa de la hipopigmentación del pelo y la piel. Los niños con fenilcetonuria clásica no tratados son normales al nacer, pero no logran alcanzar los aspectos tempranos básicos del desarrollo, experimentan microcefalia y ponen de manifiesto trastorno progresivo de la función cerebral. Problemas clínicos de primera importancia que experimentan más adelante durante su vida son hiperactividad, convulsiones y retraso mental grave. Anormalidades electroencefalográficas, olor a "ratón" de piel, pelo y orina (a causa de la acumulación de fenilacetato) y tendencia a la hipopigmentación y el eccema completan este cuadro clínico de devastación. En contraste, los niños afectados que se identifican y tratan de manera oportuna (al nacer) no manifiestan anomalía alguna de esta clase. Para prevenir el retraso mental, es indispensable que se establezca el diagnóstico y se aplique el tratamiento dietético adecuado de la fenilcetonuria clásica antes que estos niños cumplan tres semanas de edad. Por este motivo, la mayor parte de los neonatos de América del Norte (Estados Unidos y Canadá) y Europa se someten a investigación mediante determinaciones de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina. Los valores anormales se confirman mediante análisis cuantitativo de los aminoácidos plasmáticos. Suele instituirse restricción dietética de la fenilalanina si sus concentraciones sanguíneas pasan de 250 μmol/L (4 mg/100 ml). El tratamiento consiste en administrar una dieta especial con poco contenido de este aminoácido y complementada con tirosina, puesto que esta última se convierte en un aminoácido esencial en la deficiencia de hidroxilasa de fenilalanina. Con este tratamiento las concentraciones plasmáticas del aminoácido causante del problema deben conservarse entre 120 y 360 μmol/L (2 y 6 mg/100 ml). Debe proseguirse con la restricción dietética y la vigilancia del paciente por tiempo indefinido. Algunos individuos con formas más leves de fenilcetonuria

(concentración de fenilalanina menor de 1 200 μm en el momento de su presentación) ponen de manifiesto tolerancia creciente a las proteínas dietéticas y mejor control metabólico cuando se tratan con tetrahidrobiopterina (20 mg/kg/día), que es un cofactor esencial de la hidroxilasa de la alanina.

Varias de las mujeres con fenilcetonuria que se han tratado desde la lactancia llegarán a la edad adulta y podrán quedar embarazadas. Si no se controlan de manera estricta las concentraciones sanguíneas de fenilalanina en estas mujeres antes de la gestación y durante ésta, sus descendientes se encontrarán en riesgo incrementado de experimentar defectos congénitos y microcefalia (*fenilcetonuria materna*). Después de nacer estos niños tendrán retraso mental y del crecimiento grave. Es posible minimizar los riesgos del embarazo si se prosigue durante toda la vida de la mujer afectada con la restricción dietética de fenilalanina y se garantiza la restricción enérgica de la ingestión de ésta dos meses antes de concebir y durante toda la gestación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Homocistinurias (hiperhomocistinemias)

Las homocistinurias son siete trastornos diferentes desde los puntos de vista bioquímico y clínico (cuadro 343-1) caracterizados por aumento de las concentraciones sanguíneas y urinarias del aminoácido que contiene azufre homocistina.

La homocistinuria clásica, que es la más frecuente (1:200 000), es resultado de la actividad reducida de sintasa beta de cistationina, enzima dependiente del fosfato de piridoxal que condensa a la homocisteína con serina para formar cistationina. En su mayoría los pacientes que la sufren llegan a la asistencia médica entre los tres y los cinco años de edad con cristalinos luxados y retraso mental (cerca de la mitad de los casos). Algunos pacientes desarrollan hábito marfanoide y pruebas radiológicas de osteoporosis. Pueden ocurrir en ellos durante el primer decenio de la vida complicaciones vasculares que ponen en peligro su supervivencia (afección de arterias coronarias, renales y cerebrales), y son las causas principales de su morbilidad y su mortalidad. La homocistinuria clásica se puede diagnosticar mediante análisis de los aminoácidos sanguíneos, que pone de manifiesto concentración elevada de metionina y presencia de homocistina libre. También está extremadamente elevada la homocisteína plasmática total (por lo general más de 100 μM). El tratamiento consiste en una dieta especial en la que se restringen las proteínas y la metionina y que se complementa con cistina. En cerca de la mitad de estos pacientes la administración de piridoxina por vía oral (25 a 500 mg/día) produce disminución de la concentración plasmática de metionina y de la concentración de homocistina en los líquidos corporales. Es necesario prevenir la deficiencia de folato mediante complementación adecuada con éste. La betaína es también eficaz para reducir las concentraciones de homocistina en los pacientes que no reaccionan a la piridoxina.

Las otras formas de homocistinuria son resultado de trastorno de la remetilación de la homocisteína hasta metionina. Las causas de lo anterior en estos casos es la sintasa de metionina defectuosa o la disponibilidad reducida de dos cofactores esenciales, 5-metiltetrahidrofolato y metilcobalamina (metilvitamina B_{12}).

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16311595]

El término *hiperhomocisteinemia* se refiere a la concentración plasmática total elevada de homocisteína con aumento de la homocistina libre (forma disulfúrica) o sin éste. Se encuentra hiperhomocisteinemia, en ausencia de homocistinuria importante, en algunos heterocigotos para los defectos genéticos mencionados con anterioridad o en los homocigotos para las variantes más

leves. Se observan también cambios de las concentraciones de homocisteína con el paso de la edad, en mujeres posmenopáusicas, en pacientes con insuficiencia renal, hipotiroidismo, leucemias o psoriasis, y durante el tratamiento con fármacos como metotrexato, óxido nitroso, isoniazida y algunos agentes antiepilépticos. La homocisteína actúa como agente aterógeno y trombofílico. El aumento de la concentración plasmática total de homocisteína representa un factor de riesgo independiente de arteriopatía coronaria, cerebral y periférica así como de trombosis venosa profunda (cap. 224). La homocisteína tiene sinergia con la hipertensión y el tabaquismo, y es aditiva con otros factores de riesgo que predisponen a la enfermedad arterial periférica. Por añadidura, la hiperhomocisteinemia y las deficiencias de folato y vitamina B_{12} se han acompañado de aumento del riesgo de defectos del tubo neural en los fetos de mujeres embarazadas con estos problemas. Los complementos vitamínicos reducen con eficacia las concentraciones plasmáticas de homocisteína en estos casos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Alcaptonuria

La alcaptonuria es una enfermedad rara (frecuencia de 1:200 000) del catabolismo de la tirosina en la que la deficiencia de 1,2-dioxigenasa de homogentisato (conocida también como *oxidasa del ácido homogentísico*) produce excreción de grandes cantidades de ácido homogentísico en la orina y acumulación de pigmento oxidado de este ácido en los tejidos conjuntivos (*ocronosis*). La alcaptonuria puede pasar inadvertida hasta la edad madura, época en la que se desarrolla artropatía degenerativa. Antes de llegar esta etapa, cerca de la mitad de los pacientes podrían haberse diagnosticado por el oscurecimiento de su orina. Suelen desarrollar después de cumplir 30 años focos de pigmento escleral gris pardusco y oscurecimiento generalizado de la oreja (concha, antehélix y, finalmente, hélix). También desarrollan con gran frecuencia dorsalgia baja entre los 30 y los 40 años de edad. Anuncian *artritis ocronótica* dolor, rigidez y cierta limitación de los movimientos en caderas, rodillas y hombros. La artritis aguda puede dar la impresión de artritis reumatoide, pero suelen encontrarse indemnes las articulaciones pequeñas. Ocurre pigmentación de válvulas cardíacas, laringe, membranas timpánicas y piel, y algunos pacientes desarrollan cálculos renales o prostáticos. En los pacientes de mayor edad está aumentada la frecuencia de enfermedad cardiovascular degenerativa. Debe sospecharse este diagnóstico en todas las personas que desarrollen oscurecimiento de la orina hasta llegar al ennegrecimiento de ésta. El ácido homogentísico contenido en la orina se identifica mediante análisis de ácidos orgánicos urinarios o una prueba colorimétrica específica. La artritis ocronótica se trata de manera sintomática (cap. 312). Carecen de eficacia el ácido ascórbico y la restricción de proteínas para reducir la producción de ácido homogentísico. En contraste, la nitisona [2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona], fármaco empleado para tratar la tirosinemia de tipo I, reduce la excreción urinaria de ácido homogentísico y, en conjunto con una dieta baja en proteínas, podría prevenir las complicaciones de la alcaptonuria a largo plazo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Montau AC et al: Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. N Engl J Med 347:2122, 2002

Mudd SH et al: Disorders of transulfuration, in *The Molecular & Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8th ed., CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2007–2056

Nyhan WL, Ozand PT: *Atlas of Metabolic Diseases*. London, Chapman & Hall Medical, 1998

Phornphutkul C et al: Natural history of alkaptonuria. N Engl J Med, 347:2111, 2002 [PMID: 12501223]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Defectos hereditarios del transporte a través de las membranas: introducción

Existen transportadores específicos que median el paso de gran variedad de sustancias a través de las membranas celulares. Entre las clases de sustratos se encuentran aminoácidos, azúcares, cationes, aniones, vitaminas y agua. El número de trastornos hereditarios del transporte a través de las membranas sigue incrementándose gracias a la identificación de nuevos transportadores y a que han quedado en claro las bases moleculares de las enfermedades cuya fisiopatología no se conocía con anterioridad. Los primeros trastornos del transporte identificados afectaban al intestino y al riñón, pero en la actualidad se ha comprobado que los procesos del transporte son esenciales para el funcionamiento normal de todos los órganos. Se han identificado mutaciones en las moléculas transportadoras en trastornos de corazón, músculo, encéfalo y órganos endocrinos y sensoriales (cuadro 344-1). En este capítulo se presentan los defectos hereditarios que trastornan el transporte de aminoácidos seleccionados que pueden presentarse en adultos como ejemplos de las anormalidades que se han identificado; los no mencionados aquí se tratan en otras partes de esta obra.

Cuadro 344-1. Trastornos genéticos del transporte de las membranas (ejemplos seleccionados)

Clase de sustancia y trastorno	Sustratos individuales	Tejidos que manifiestan el defecto del transporte	Base molecular del defecto propuesta	Manifestaciones clínicas principales	Modo de herencia
AMINOÁCIDOS					
Cistinuria clásica	Cistina, lisina, arginina, ornitina	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteínas SLC3A1 y SLC7A9 de transporte compartido dibásico y de cistina	Nefrolitiasis de cistina	AR
Aminoaciduria dibásica	Lisina, arginina, ornitina	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteína SLC7A7 de transporte	Tipo I: benigna	AR

			dibásico	Tipo II: intolerancia a proteínas, hiperamoniemia, retraso	
Hipercistinuria	Cistina	Túbulo renal proximal	Proteína de transporte de cistina	Cierto riesgo de nefrolitiasis de cistina	AR
Lisinuria	Lisina	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteína de transporte de lisina	Convulsiones, retrasos físico y mental	Probable AR
Enfermedad de Hartnup	Aminoácidos neutros	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteína de transporte compartido de aminoácidos neutros	Aminoaciduria neutra constante, síntomas intermitentes de pelagra	AR
Malabsorción de triptófano	Triptófano	Mucosa yeyunal	Proteína de transporte de triptófano	Indoluria, ¿hipercalcemia?, ¿nefrocalcinosis?	Probable AR
Malabsorción de metionina	Metionina	Mucosa yeyunal	Proteína de transporte de metionina	Pelo blanco, retraso mental, convulsiones, ataques de hiperpnea, edema	Probable AR
Histidina	Histidina	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteína de transporte de histidina	Retraso mental	AR
Iminoglicinuria	Glicina, prolina, hidroxiprolina	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteína de transporte compartido de glicina e iminoácidos	Ninguna	AR
Aminoaciduria dicarboxílica	Ácido glutámico, ácido aspártico	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteína de transporte compartido de aminoácidos dicarboxílicos	Ninguna	Probable AR
Cistinosis	Cistina	Membranas lisosómicas	Proteína de transporte de cistina	Insuficiencia renal, hipotiroidismo, ceguera	AR
HEXOSAS					

Malabsorción de glucosa y galactosa	D-Glucosa D-Galactosa	Mucosa yeyunal, túbulo renal proximal	Proteína SGLT1 de transporte compartido de glucosa y galactosa dependiente de Na^+	Diarrea acuosa tras ingerir glucosa, lactosa, sacarosa o galactosa	AR
Defecto del transporte de glucosa	D-Glucosa	Prácticamente todos	Transportador GLUT1 facilitador de glucosa	Convulsiones, retraso mental	AD
Síndrome de Fanconi-Bickel	D-Glucosa	Hígado, riñón, páncreas, intestino	Transportador GLUT2 facilitador de glucosa	Retraso del crecimiento, raquitismo, glucogenosis hepatorrenal, hipoglucemia e hiperglucemia	AR
URATO					
Hipouricemia	Ácido úrico	Túbulo renal proximal	Proteína SLC22A12 de transporte de urea	Hipouricemia, hiperuricosuria, ¿hipercalciuria?	AR
ANIONES					
Clorurorrea congénita	Cloruro, sulfato	Mucosas ileal y del colon	Proteína transportadora de la bomba de intercambio Cl^-/HCO_3^- (DRA)	Hidramnios, diarrea acuosa, cloruro fecal elevado, alcalosis metabólica con deficiencia de volumen, hiperaldosteronismo	AR
Enfermedad de Dent, raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado a X y nefrocalcinosis	Cloruro, fosfato	Túbulo renal proximal	Canal CLCN5 de Cl^- de compuerta de voltaje	Proteinuria, hipercalciuria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis, raquitismo	XL
CATIONES					

Nesidioblastosis del páncreas	Potasio	Célula pancreática beta	Receptor de sulfonilurea SUR1, canal de K^+ KCNJ11	Hipoglucemia neonatal, hiperinsulinemia	AR
Epilepsia neonatal familiar benigna	Potasio	Cerebro	Canales de K^+ KCNQ2 y KCNQ3 de compuerta de voltaje	Convulsiones neonatales, desarrollo normal	AD
AGUA					
Diabetes insípida nefrógena	Agua	Túbulo colector	Acuaporina 2 (canal de agua)	Poliuria, deshidratación, hipostenuria	AR, AD
VITAMINAS					
Síndrome de Rogers	Tiamina	Prácticamente todos	Transportador de tiamina SLC19A2	Anemia megaloblástica, diabetes, sordera	AR
OTROS					
Deficiencia de carnitina	Carnitina	Músculo, riñón, fibroblastos	Transportador OCTN2 de carnitina de alta afinidad	Hipoglucemia hipocetósica, miocardiopatía, hipotonía	AR
Colestasis intrahepática familiar recurrente y progresiva benigna	Sales biliares	Hígado	Transportador MDR3 de fosfatidilcolina, transportador ATP8B1 de fosfolípidos, bomba BSEP exportadora de sales biliares	Colestasis, hepatomegalia, cirrosis, insuficiencia hepática	AR

Nota: AR, autosómica recesiva; AD, autosómica dominante; XL, ligada a X recesiva (*X-linked*).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cistinuria

La cistinuria (frecuencia de uno por cada 10 000 a uno por cada 15 000 recién nacidos vivos) es un trastorno autosómico recesivo causado por defectos en las moléculas transportadoras del borde apical en cepillo de las células del túbulo renal proximal y del intestino delgado. Se caracteriza por resorción trastornada y excreción urinaria excesiva de los aminoácidos dibásicos lisina, arginina, ornitina y cistina. Como la cistina es poco soluble, su excreción en cantidades excesivas predispone a la formación de cálculos renales, ureterales y vesicales. Estos cálculos son los causantes de los signos y síntomas del trastorno.

Son dos las variantes de la cistinuria. Los homocigotos para ambas variantes tienen una excreción urinaria elevada de cistina, lisina, arginina y ornitina. Los heterocigotos de tipo I tienen aminoácidos urinarios normales, en tanto que los heterocigotos que no son de tipo I (antes de tipos II y III) tienen una excreción urinaria moderadamente incrementada de cada uno de los cuatro aminoácidos. El gen para la cistinuria de tipo I (*SLC3A1*, cromosoma 2p16.3) codifica a una glucoproteína de membrana. La cistinuria que no es de tipo 1 se debe a mutaciones en el gen *SLC7A9* (cromosoma 19q13) que codifica al transportador de aminoácidos $b^{0,+}$. La glucoproteína codificada por *SLC3A1* favorece el procesamiento correcto del transportador de membrana $b^{0,+}$, lo que explica por qué las mutaciones en dos genes diferentes producen una enfermedad semejante.

Los cálculos de cistina constituyen 1 a 2% del total de cálculos de las vías urinarias, pero son los más frecuentes en niños. Los homocigotos para la cistinuria excretan con regularidad 2 400 a 7 200 µmol (600 a 1 800 mg) de cistina cada 24 h. Como la solubilidad máxima de la cistina en los límites fisiológicos del pH urinario de 4.5 a 7.0 es de aproximadamente 1 200 µmol/L (300 mg/L) es necesario que la cistina se diluya en 2.5 a 7 L de agua para prevenir la cristaluria de este aminoácido. La formación de cálculos suele manifestarse en el segundo o el tercer decenio de la vida, pero puede ocurrir también durante el primer año de ésta. Los síntomas y signos son los típicos de la litiasis urinaria (urolitiasis): hematuria, dolor en el flanco, cólico renal, uropatía obstructiva e infección (cap. 268). La urolitiasis recurrente puede acabar produciendo insuficiencia renal progresiva.

La cistinuria se sospecha después de observar los cristales hexagonales típicos en el sedimento de la orina acidificada, concentrada y enfriada o después de efectuar una prueba urinaria del nitroprusiato. El análisis cuantitativo de los aminoácidos urinarios confirma el diagnóstico de

cistinuria al poner de manifiesto excreción selectiva excesiva de cistina, lisina, arginina y ornitina. La cuantificación es importante para distinguir entre los heterocigotos y los homocigotos y para vigilar la excreción de cistina libre durante el tratamiento.

El tratamiento tiene como finalidad prevenir la formación de cristales de cistina mediante incremento del volumen urinario y conservación del pH de la orina en el lado alcalino. Es esencial que el paciente ingiera más de 4 L de agua/día, y el volumen óptimo es de 5 a 7 L/día. La concentración urinaria de cistina debe ser menor de 1 000 µmol/L (250 mg/L). La ingestión diaria de líquido para conservar esta dilución de la cistina excretada debe espaciarse durante 24 h, con ingestión de una tercera parte del volumen total entre la hora de acostarse y las 3:00 horas. La solubilidad de la cistina se incrementa de manera notable cuando el pH está por arriba de 7.5 y puede ser terapéutica la alcalinización urinaria (con bicarbonato o policitratos). La penicilamina (1 a 3 g/día) y la tiopronina (mercaptopropionilglicina alfa, 800 a 1 200 mg/día repartidos en cuatro dosis) experimentan intercambio de sulfhidrilo y disulfuro con la cistina para formar disulfuros mixtos. Como estos disulfuros son mucho más solubles que la cistina, el tratamiento farmacológico puede prevenir los cálculos o promover su disolución. La penicilamina puede tener efectos adversos importantes, por lo que debe reservarse para los pacientes que no reaccionan a la hidratación nada más o que se encuentran en una categoría de alto riesgo (p. ej., un solo riñón, insuficiencia renal). Cuando fracasa el tratamiento médico se necesita una intervención quirúrgica urológica, pero debe dejarse como último recurso porque vuelven a formarse más fácilmente cálculos de cistina en el epitelio con retracción cicatrizal. Algunos pacientes progresan hasta insuficiencia renal y requieren trasplante de riñón.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aminoaciduria dibásica

Este trastorno se caracteriza por un defecto de la resorción tubular renal de los tres aminoácidos dibásicos lisina, arginina y ornitina, pero *no* de la de cistina. Existen dos variantes que se transmiten como rasgos autosómicos recesivos. En la forma común de aminoaciduria dibásica (tipo II), llamada también *intolerancia a las proteínas lisinúricas*, los homocigotos ponen de manifiesto transporte intestinal defectuoso de aminoácidos dibásicos así como pérdidas renales de éstos en cantidades excesivas. Esta enfermedad es frecuente al máximo en Finlandia (uno de cada 60 000 recién nacidos) y rara en otros sitios. El defecto del transporte afecta a la porción basolateral más que luminal de la membrana y se acompaña de trastorno del ciclo de la urea. El gen defectuoso (*SLC7A7,* cromosoma 14q11.2) codifica a un transportador de membrana único, y^+LAT, que se combina con la cadena pesada de la glucoproteína 4F2 de la superficie celular para formar el transportador independiente de sodio completo y^+L.

Las manifestaciones se relacionan con las pérdidas de ornitina, arginina y lisina. Los pacientes afectados manifiestan la enfermedad durante la infancia con hepatoesplenomegalia, intolerancia a las proteínas y crisis de intoxicación con amoníaco. Los pacientes de mayor edad pueden manifestar su trastorno con osteoporosis grave, trastorno de la función renal y cambios intersticiales en los pulmones. Están reducidas las concentraciones plasmáticas de lisina, arginina y ornitina, en tanto que se encuentra incrementada la excreción urinaria de lisina y ácido orótico. Puede desarrollarse hiperamoniemia después de la ingestión de grandes cantidades de proteínas o cuando ocurre infección, probablemente como consecuencia de las cantidades insuficientes de arginina y ornitina para conservar funcionando apropiadamente el ciclo de la urea. Los aspectos clínicos se han atribuido a la hiperamoniemia, a cantidades insuficientes de lisina para la síntesis adecuada de proteínas durante el crecimiento, y a producción disminuida de óxido nítrico a causa de la deficiencia de arginina.

El tratamiento consiste en restricción de las proteínas dietéticas y complementación con citrulina (2 a 8 g/día), aminoácido neutro que brinda energía al ciclo de la urea cuando se metaboliza hasta arginina y ornitina. La enfermedad pulmonar reacciona al tratamiento con glucocorticoides o lavado broncoalveolar en algunos pacientes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad de Hartnup

La enfermedad de Hartnup (frecuencia de uno de cada 24 000 recién nacidos) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por lesiones cutáneas parecidas a las de la pelagra, manifestaciones neurológicas variables y aminoaciduria aromática. Se excretan en la orina alanina, serina, treonina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, glutamina, asparagina e histidina en cantidades cinco a 10 veces superiores a lo normal, y es defectuoso el transporte intestinal de estos mismos aminoácidos. Las manifestaciones clínicas son resultado de deficiencia nutricional del aminoácido esencial triptófano causada por su malabsorción intestinal y renal, y de niacina, que se deriva en parte del metabolismo del triptófano. Sólo desarrollan un síndrome del tipo de la pelagra unos cuantos de los pacientes que tienen los datos químicos de este trastorno, lo que implica que las manifestaciones dependen de otros factores además del defecto del transporte. Debe sospecharse el diagnóstico de enfermedad de Hartnup en todo paciente que manifieste aspectos clínicos de la pelagra pero sin antecedentes de deficiencia dietética de niacina (cap. 61). Las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas varían desde ataques de ataxia cerebelosa y labilidad emocional leve hasta delirio franco, y suelen acompañarse de exacerbaciones de una erupción cutánea eccematoide eritematosa. Provocan recaída clínica fiebre, luz del sol, tensión y tratamiento con sulfonamidas. El diagnóstico se establece al identificar la aminoaciduria neutra, que no ocurre en la deficiencia dietética de niacina. El tratamiento tiene como finalidad restituir la niacina, y consiste en una dieta con proteínas en abundancia y complementación diaria con nicotinamida (50 a 250 mg).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Broer S, Wagner CA: *Membrane Transporter Diseases. Molecular Bases of Inherited Transport Defects*. Kluver Academic/Plenum, New York, 2003, in press

Levy HL: Hartnup disorder, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 4957–4969

Palacin M et al: Cystinuria, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 4909–4932

Palacin M: The molecular bases of cystinuria and lysinuric protein intolerance. Curr Opin Genet Dev 11:328, 2001 [PMID: 11377971]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies