

**MANUAL DE DIAGNÓSTICO
Y TERAPÉUTICA
EN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN**

**Servicio de
ENDOCRINOLOGÍA
Hospital RAMÓN Y CAJAL**

Autores:

**Botella JI, Valero MA, Martín I, Álvarez F,
García G, Luque M, Sánchez AI,
Roa C, Peralta M, Pinés PJ**

Directores:

**Sancho JM, Varela C,
De la Calle H, Balsa JA**

MANUAL DE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA EN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

**SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA HOSPITAL
RAMÓN Y CAJAL**

Autores:

José Ignacio Botella Carretero

Especialista en Endocrinología y Nutrición.

Miguel Angel Valero González

Especialista en Endocrinología y Nutrición.

Iciar Martín Timón

Especialista en Endocrinología y Nutrición.

Francisco Álvarez Blasco

Especialista en Endocrinología y Nutrición.

Gema García Romero de Tejada

Especialista en Endocrinología y Nutrición.

Manuel Luque Ramírez

Residente 4º año de Endocrinología y Nutrición.

Ana Isabel Sánchez Marcos

Residente 4º año de Endocrinología y Nutrición.

Carlos Roa-Llamazares

Residente 3º año de Endocrinología y Nutrición.

María Peralta Watt

Residente 3º año de Endocrinología y Nutrición.

Pedro José Pinés Corrales

Residente 2º año de Endocrinología y Nutrición.

S.V.P.: 1558-L-CM

Depósito legal: M-54.120- 2004

Coordinadores:

José María Sancho Rof

*Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.*

Hermenegildo de la Calle Blasco

*Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.*

César Varela da Costa

*Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.*

José Antonio Balsa Barro

*Sección de Nutrición Clínica y Dietética
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.*

Í N D I C E

SECCIÓN I. DIABETOLOGÍA.

• Generalidades.	10
– Concepto y epidemiología.	
– Clasificación de la diabetes mellitus.	
– Criterios diagnósticos.	
• Complicaciones agudas.	13
– Cetoacidosis diabética.	
– Descompensación hiperosmolar.	
– Hiperglucemia simple.	
– Hiperglucemia secundaria al tratamiento.	
• Complicaciones crónicas.	
– Nefropatía diabética.	20
– Retinopatía diabética.	25
– Neuropatía diabética.	29
– Pie diabético.	35
– Macroangiopatía diabética.	39
• Tratamiento de la DM:	
– Dieta y ejercicio.	44
– Antidiabéticos orales.	47
– Insulinoterapia.	52
• Diabetes gestacional.	60

SECCIÓN II. ENDOCRINOLOGÍA.

• Patología hipofisaria.	
– Hipopituitarismo.	66
– Hiperprolactinemia.	71
– Acromegalia.	74
– Adenomas hipofisarios.	77
– Diabetes insípida.	78
– Secreción inadecuada de vasopresina.	81

6 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

- **Patología del crecimiento y de las gónadas.**
 - Hipocrecimientos.83
 - Pubertad normal.87
 - Pubertad precoz.89
 - Retraso de la pubertad.92
 - Hipogonadismo e infertilidad masculina.96
 - Hipogonadismo e infertilidad femenina.102
- **Patología suprarrenal.**
 - Incidentaloma y carcinoma suprarrenal.105
 - Insuficiencia suprarrenal.111
 - Síndrome de Cushing.116
 - Hiperaldosteronismos.120
 - Feocromocitoma.124
 - Hirsutismo y virilización.129
- **Patología del tiroides.**
 - Bocio.140
 - Hipotiroidismo.143
 - Hipertiroidismo.148
 - Nódulo y cáncer de tiroides.154
 - Tiroiditis.161
- **Patología ósea y metabolismo cálcico.**
 - Introducción.167
 - Hipercalcemia.169
 - Hipocalcemia.178
 - Osteoporosis.185
- **Hipoglucemias.**
 - Clasificación y diagnóstico diferencial.192
 - Insulinoma.199
- **Patología endocrina múltiple y tumores neuroendocrinos.**
 - Neoplasia endocrina múltiple.203
 - Tumores carcinoides y síndrome carcinoide.209
 - Tumores neuroendocrinos pancreáticos.212
 - Síndromes poliglandulares autoinmunes.216

SECCIÓN III. NUTRICIÓN CLÍNICA Y DIETÉTICA.

• Dislipemia.	220
– Dislipemias primarias.	
– Dislipemias secundarias.	
– Fármacos hipolipemiantes y objetivos de control.	
• Obesidad.	227
– Epidemiología, clasificación y complicaciones.	
– Dieta y ejercicio físico.	
– Fármacos antiobesidad.	
– Cirugía bariátrica.	
• Nutrición.	
– Introducción.	230
– Requerimientos nutricionales.	231
– Valoración nutricional y clasificación de la desnutrición. ...	238
– Soporte nutricional: indicaciones.	248
– Nutrición enteral.	251
– Nutrición parenteral.	261
– Nutrición en situaciones especiales.	265

SECCIÓN I.
DIABETOLOGÍA

Coordinador: Hermenegildo de la Calle Blasco

GENERALIDADES

Martín I, Botella JI

1. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGIA.

- La Diabetes Mellitus (DM) es un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por **hiperglucemia** debida a una falta relativa o absoluta de insulina, ya sea por déficit de secreción, por defectos en su acción o por ambos mecanismos. La hiperglucemia crónica se asocia, a largo plazo, con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares.
- Es un grave problema de salud, tanto por su prevalencia como por sus consecuencias. Tiene una prevalencia estimada en nuestro país del 5-16%, con un pico máximo a los 60-70 años (aumenta con la edad y con la obesidad, siendo superior al 20% en los mayores de 65 años). Se considera que el 50% de los casos de DM tipo 2 permanecen desconocidos o sin diagnosticar. Supone la causa más frecuente de ceguera adquirida, insuficiencia renal y amputación de miembros inferiores.

2. CLASIFICACION.

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE DM (ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES, ADA)

- Diabetes Mellitus tipo 1 (autoinmune o idiopática)
- Diabetes Mellitus tipo 2.
- Otros tipos específicos
 - Defectos genéticos en la función de la célula pancreática:
 - a) Tipo MODY.
 - b) Por transmisión de DNA mitocondrial.
 - Defectos genéticos en la acción de la insulina.
 - Enfermedades del páncreas exocrino.
 - Endocrinopatías.
 - Tóxicos o fármacos.
 - Infecciones congénitas.
 - Formas no comunes de diabetes autoinmunes.
 - Síndromes genéticos asociados con Diabetes Mellitus.
- Diabetes gestacional.

- **Diabetes mellitus tipo 1:** es una enfermedad caracterizada por la destrucción de la célula beta pancreática. En aquellos casos en que se detecten anticuerpos específicos contra la célula beta o sus productos (ICA,GAD,IA-2,IA-2B,IAA) hablaremos de DM tipo 1 autoinmune; en caso contrario: idiopática. La forma autoinmune tiene estrecha relación con los haplotipos HLA DR3-DQB 0201, DR4-DQB1, y los pacientes son más propensos a presentar otras enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves-Basedow, tiroiditis de Hashimoto, enf. de Addison, anemia perniciosa y vitíligo) Es la forma más frecuente de diabetes durante la infancia y la juventud, pero puede aparecer en cualquier década, incluso en mayores de 70 años. Estos pacientes de inicio tardío serían los llamados **tipo LADA** (*latent autoimmune diabetes of the adult* o diabetes autoinmune lentamente progresiva o latente), que podrían ser hasta un 15% de los diabéticos diagnosticados actualmente como DM tipo 2. El diagnóstico se realizaría por determinación de autoanticuerpos y se sospecharía clínicamente en pacientes menores de 30 años, delgados y con necesidad de insulina para evitar la cetosis.
- **Diabetes mellitus tipo 2:** es una enfermedad, consecuencia de dos factores: por un lado la resistencia insulínica, y por otro el déficit secretor pancreático, predominando uno u otro según los casos. Suele asociarse a obesidad (80-90%), que per sé ya es causa de resistencia insulínica. Aparece también con mayor frecuencia en sujetos hipertensos, dislipémicos y en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional. En este tipo de diabetes rara vez se desencadena una cetoacidosis. La aparición de la clínica es tan progresiva que muchas veces es diagnosticada a raíz de sus complicaciones.
- **Diabetes debida a defectos genéticos de la célula beta:** constituyen del 6 al 12% de todos los subtipos específicos de DM. Las más frecuentes son las que se encuentran asociadas a defectos genéticos en la función de la célula beta, como la diabetes **tipo MODY**. Tienen un patrón de herencia autosómica dominante con alta penetrancia y se caracterizan por su debut en personas jóvenes, con resistencia a la cetosis. El defecto genético condiciona una secreción deficiente de insulina. Hasta ahora se han descrito 6 subtipos:

12 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

DIABETES TIPO MODY	
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico precoz de la diabetes (antes de los 25 años) en al menos dos miembros de la familia. • Herencia autosómica dominante con alta penetrancia. • Alteración primaria en la secreción de insulina sin defectos de acción.
TIPOS Y CARACTERES	<ul style="list-style-type: none"> • MODY-1: Déficit HNF 4a, Crom 20q12-q13, debut <25 a, 30% microangiopatía, 30% insulina • MODY-2: Déficit GK, Crom 7p15-p14, 40-50% en Francia, <5% microangiopatía, Lenta progresión. • MODY-3: Déficit HNF 1a, Crom 12q24,2, 75% en U.K., <20% microangiopatía, puede haber alteración del túbulo proximal. • MODY-4: Déficit IPF 1, Crom 13q12,1, Debut 20-40, Rara agenesia pancreática. • MODY-5: HNF 1b, 17cen-q21-3, Quistes renales, IRC, proteinuria, Frecuente la alteración renal. • MODY-6: neuroD1 o Beta 2

3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

- Diagnosticamos DM cuando un paciente cumple cualquiera de los siguientes criterios: (Position Statement of the Expert Committee on the diagnosis of DM. Diabetes Care 2004)).

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Glucemia plasmática casual ≥ 200 mg/dl, junto con presencia de síntomas cardinales (polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso), o • Glucemia plasmática basal (ayunas) ≥ 126 mg/dl, o • Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl a las 2 horas tras SOG (75 gr). |
|--|

Cualquiera de estos criterios debe ser confirmado con una segunda determinación. La realización de SOG no es recomendada actualmente en la práctica clínica diaria.

CATEGORIAS DIAGNOSTICAS		
Situación	Glucemia Basal	2h tras SOG
Normoglucemia	<100 mg/dl	< 140 mg/dl
Glucemia basal alterada (GBA)*	≥ 100 y <126 mg/dl	—
Intolerancia a la glucosa*	—	≥ 140 y <200 mg/dl
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl

* No son entidades clínicas, sino estadios dentro de la historia natural de la diabetes. Todas las determinaciones se refieren a plasma venoso.

COMPLICACIONES AGUDAS

García G., Alvarez F.

1. CETOACIDOSIS DIABÉTICA.

GENERALIDADES:

- Incidencia de 20/1000 episodios al año.
- Mortalidad actual menor del 5%.
- Factores de riesgo de mortalidad: edad avanzada, osmolaridad elevada, infección como neumonía o sepsis, infarto de miocardio, insuficiencia renal.
- El factor precipitante más frecuente es la infección. Otros factores son la omisión de insulina, diabetes de reciente comienzo, infarto de miocardio, traumatismos, abuso de alcohol o la toma de algunos fármacos.

CLÍNICA Y DIAGNOSTICO:

- Se define por:
 - Hiperglucemia, generalmente mayor a 300 mg/dl, aunque puede ser menor de 200 mg/dl durante el ayuno prolongado, ingesta de alcohol o en la última fase de la gestación.
 - Cuerpos cetónicos positivos: La determinación de cuerpos cetónicos detecta el acetoacetato, pero no el hidroxibutirato. Ello hace que en sangre pueda ser negativa la determinación, mientras que en orina suele ser positiva casi siempre.
 - Acidosis metabólica: El pH arterial es inferior a 7,30 (El pH venoso es 0,03 menor que el arterial) y $\text{HCO}_3^- < 15$ mmol/L. El anión GAP está elevado. La CAD con pH $< 7,20$ debe ingresar en UCI.
- La clínica suele ser inespecífica, antecedentes de clínica cardinal, dolor abdominal en el 30% (puede simular un abdomen agudo), vómitos, deshidratación, taquipnea (respiración Kussmaul), obnubilación en un 10% que se correlaciona con osmolaridad mayor de 340.
- El sodio suele estar bajo y debe ajustarse para la glucosa: con glucemia menor de 400, cada elevación de 100 mgr/dl de glucosa equivale a 1,6 de descenso de sodio; con glucemia mayor de 400 mg/dl cada elevación de 100 de glucosa equivale a 2,4 de descenso de sodio.

14 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

- La osmolaridad efectiva se calcula como: $(2 \times \text{Na}) + (\text{Gluc}/18)$. La urea no participa porque atraviesa libremente la membrana celular.
- El potasio suele normal o elevado a pesar de que en la cetoacidosis existe pérdida total de potasio, debido al intercambio intracelular con hidrogeniones. Cada 0,1 que baja el pH, el potasio aumenta unos 0,6 meq/L. Al fósforo le sucede lo mismo que al potasio.
- Durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética puede desarrollarse una acidosis hiperclorémica por pérdida de cuerpos cetónicos en orina durante la infusión de suero salino. Con ello se impide la regeneración de bicarbonato aumentando el riñón la recuperación de cloro. No hay evidencia de que esta produzca efecto adverso importante, y se resuelve con las horas.
- La amilasa se eleva en el 90% de los pacientes con cetoacidosis, siendo de origen salival y pancreática. Ello no indica la presencia de pancreatitis y si se sospecha se debe solicitar lipasa. Esta última a veces puede verse falsamente elevada.
- Puede existir elevación de CPK que no se relaciona con afectación miocárdica.
- La leucocitosis con neutrofilia es característica y no indica la presencia de infección. Sin embargo la fiebre importante debe hacernos pensar en ella.
- Es importante la historia clínica previa. No todas las cetoacidosis son de causa diabética. Debemos hacer diagnóstico diferencial con la cetoacidosis alcohólica y la cetosis de ayuno (hipoglucemia o glucemia raramente >250 mg/dl). También debemos diferenciarlas de otras causas de acidosis metabólica anión GAP positivas: acidosis láctica, drogas, metanol o insuficiencia renal crónica.

TRATAMIENTO:

- Insulina rápida humana: Bolo inicial de 0,15 UI/Kg IV, luego perfusión continua a 0,1 UI/Kg/h, una vez excluida la hipopotasemia ($\text{K}^+ < 3,3$ mEq/l). Preparar 25 UI insulina en 250 cc de SS 0,9% (1 cc = 0,1 UI). Cuando la glucemia sea <250 mg/dl, disminuir el ritmo de infusión a 0,05 UI/Kg/h y añadir suero glucosado. Mantener la perfusión hasta revertir la acidosis, la cetonuria no debe ser utilizada como indicador de respuesta. Sospechar resistencia si tras 1 hora de tratamiento en

ausencia de deshidratación no disminuye la glucosa 50-75 mg/dl y doblar la dosis de INS. Al terminar el tto, mantener la perfusión dos horas tras la administración de insulina sc. Si no es posible la vía IV, podemos utilizar la vía IM a 0,1U/Kg/h, excepto si existe hipotensión o shock.

- Líquidos IV: comenzar con 1 L de SS 0,9% en la primera hora. Luego 500ml/h las siguientes 6 horas. Cuando el sodio es mayor de 150 se prefiere SS 0,45%. Cuando la glucosa en plasma sea de 250-300 mg/dl debemos añadir suero glucosado al 5% para evitar hipoglucemia y edema cerebral (mantener la glucemia en torno a 200-300 y nunca disminuir más de 100mg/h a partir de este momento). Siempre pasar suero salino y glucosado en "Y".
- Potasio: La mayoría tienen inicialmente potasio normal o elevado, a pesar de la depleción corporal de potasio. No reponer hasta que se objete diuresis eficaz. Si inicialmente $>6\text{mEq/L}$ esperar, si 5-6mEq/L poner 10 mEq/h, de 4-5mEq/L poner 20 meq/h, de 3-4mEq/L poner 30 meq/h, si 2-3 meq/h poner 40-60 meq/h. Si hipopotasemia, retrasar la infusión de insulina hasta que $\text{K}^+ > 3,3\text{mEq/L}$. Administrarlo como CIK.
- Fosfato: No hay estudios que hayan demostrado ventajas en su repleción a pesar de encontrarse disminuidos los niveles totales del mismo. Se recomienda determinarlo a las 6 h de tto y administrarlo con precaución (posibilidad de hipocalcemia) si es menor de 1-2 mg/dL (fosfato potásico a ritmo menor de 3-4 mmol/h en adultos).
- Bicarbonato: no se ha demostrado beneficio en pacientes con $\text{pH} > 7,35$. En general se recomienda su uso en pacientes con $\text{pH} < 7,35$ o $\text{HCO}_3^- < 15$ y se debe parar al llegar a pH de 7,35. Sus problemas son inducir hipokalemia, alterar la disociación de la Hb y producir acidosis en LCR. Administrar una ampolla (44meq/50mL) en SS 0,45% (NUNCA en SS 0,9%) o como solución 1/6M 250ml en 30-60 minutos. Administrar 20 meq de CIK conjuntamente a no ser que exista hiperkalemia. Repetir pH a los 30-60 min de terminar la infusión y se puede repetir si es preciso.
- Heparina de bajo peso profiláctica en pacientes mayores o con hiperosmolaridad severa.

16 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA									
Tiempo	Diag	1ªh	2ªh	3ªh	4ªh	5ªh	6ªh	7ªh	8ªh
Hora real									
Suero teórico ¹	2 vías ¿VC? ²	Vía A: 1000 Vía B: 500		Vía A: 500 Vía B: 500		Vía A: 500 Vía B: 500		Vía A: 500	
Suero real									
Insulina teórica	25-50 bolo ³	8 UI	8 UI	8 UI	8 UI (4)	4-6 UI	4-6 UI	4-6 UI	4-6 UI
Insulina real									
CIK		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
Diuresis									
Glucemia	Vena ⁶	Dxt	Ven	Dxt	Ven	Dxt	Dxt	Dxt	Vena
Creatinina									
K									
Na									
HCO ₃									
pH									
Cl									
pCO ₂									
pO ₂									
Cetonuria	Lab								Tira
ECG									
Rx tórax									

1 Iniciar con SS 0'9%. Cuando glucemia 250-300, poner SG 5%.

2 Valorar vía central para medir PVC.

3 Es opcional el bolo inicial de insulina.

4 Si en este momento la CAD no mejora y no existen complicaciones, sospechar resistencia insulínica y doblar la dosis de insulina.

5 Esperar la bioquímica para añadir potasio en los sueros. Si >6 esperar, si 5-6 poner 10 meq/h, de 4-5 poner 20 meq/h, de 3-4 poner 20 meq/h, si 2-3 poner 40-60 meq/h.

6 No bajar la glucemia a más de 100mg/dL/h para evitar el edema cerebral.

EN NIÑOS:

- La reposición de líquidos se debe hacer en 48 horas para que la corrección de la osmolaridad sérica se realice lentamente para evitar el edema cerebral.
- En las dos horas iniciales aportar SS 0,9% en casos de shock a 20cc/Kg/h. Si no hay shock hacerlo a ritmo de 10cc/h.
- Los líquidos de mantenimiento incluyen SS 0,45% a 5 ml/Kg/h. Una vez asegurada la función renal y los valores de K⁺, añadir 20-40mEq/L de potasio. Cuando la glucemia alcance valores de 250 mg/dl, aportar SS 0,45% + SG5%, con el potasio de forma similar. Mantener glucemia en valores en torno a 150-250 mg/dl.
- La insulina inicialmente a 0,1 UI/Kg/h, luego disminuir a 0,05-0,08 UI/Kg/h tras la mejoría inicial. No se recomienda bolo inicial de insulina.

2. DESCOMPENSACION HIPEROSMOLAR.

- Suele tratarse de diabéticos tipo 2, el 35% de ellos sin diagnóstico previo. Buscar siempre una causa precipitante como infección o sepsis y aunque no haya dolor torácico hacer ECG seriado y enzimas cardíacas.
- Mortalidad entre el 15-70% asociada a edad y elevación de osmolaridad y sodio.
- Suelen existir cifras elevadas de glucemia (>600 mg/dl)
- Obnubilación cuando $Osm > 300$ y coma cuando $Osm > 330$.
- La acidosis no es parte del cuadro y cuando está presente se debe a una acidosis láctica producida generalmente por la causa precipitante. Solicitar un lactato en plasma en estos casos, diagnóstico si $> 6\text{mmol/L}$.

TRATAMIENTO.

- La insulina no es necesaria para revertir el cuadro pero ayuda al control de la hiperglucemia. Se pone un bolo inicial de 15 UI IV, posteriormente de 10-25 UI/4h. También se puede usar la pauta de la CAD.
- Líquidos IV: comenzar con SS 0,9% en casos de deshidratación severa o shock. Administrar 1 litro en la primera hora, luego 250 cc/h. Puede ser necesario aportar 4-6 litros en las primeras 8-10h. Si el $Na > 150$ mg/dl, puede emplearse SS 0,45%. Cuando la glucemia es < 250 mg/dl se asocia SG 5% en Y. Evitar el descenso de la glucemia a más de 180 mg/dL/h. La rapidez de administración de los líquidos debe basarse en las valoraciones del peso corporal, el volumen de diuresis, la función renal y la presencia o ausencia de congestión pulmonar y distensión venosa yugular.
- Potasio: no hay tanta depleción, pero como no hay intercambio por H, suele ser necesario su aporte precoz. Valorar posible oliguria inicial.
- Bicarbonato: sólo será necesario si existe acidosis láctica asociada.

3. HIPERGLUCEMIA SIMPLE

- Se entiende por hiperglucemia simple, cifras de glucemia capilar o plasmática mayores a 200 mg/dl, sin otros problemas metabólicos asociados.

18 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

- Si el paciente es diabético conocido, hay que ver la causa desencadenante de su hiperglucemia: omisión del tratamiento, fármacos (corticoides, diuréticos), infecciones...
- Se administrarán 4-8 unidades de insulina rápida subcutánea según glucemia acompañada de suero salino si es preciso.
- Si la causa desencadenante no requiere ingreso, la hiperglucemia es leve-moderada, tolera por vía oral y no tiene cetonuria, se puede dar de alta al paciente con ajuste en la medicación, bien aumentando la pauta de insulina o ajustando el tratamiento con HGO. Se recomienda la intensificación del control en los días posteriores.

4. HIPOGLUCEMIAS SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO

INSULINA

- La hipoglucemia es la complicación más frecuente del tratamiento insulínico. La sintomatología es muy variable.
- Las causas más frecuentes son: exceso de insulina, retardo o disminución del consumo o absorción de alimentos, ejercicio físico y consumo de alcohol.
- Algunos pacientes, sobre todo aquellos que tienen tratamiento intensivo, pueden presentar hipoglucemias asintomáticas, que se manifiestan como pérdidas de conocimiento o convulsiones de repetición. En estos casos los pacientes deben autotratarse, especialmente si van a dormir, si manejan máquinas peligrosas o si conducen un coche.
- Episodios leves o moderados: administrar 10-15 g de hidratos de carbono de absorción rápida (120-180 g de zumo de naranja o bebida de cola, un sobre de azúcar, 2-3 comp de glucosa). Puede repetirse a los 15-30 minutos si persisten los síntomas o la concentración de glucosa en sangre permanece por debajo de 60 mg/dl. Posteriormente deben administrarse hidratos de carbono de absorción lenta que eviten la recurrencia de la hipoglucemia.
- Los episodios graves que no el paciente no puede tomar alimentos puede tratarse con glucagón IM o SC (1 mg) o glucosa IV (20-30 ml de una solución al 50%, cuidado con las extravasaciones).
- Se deben hacer determinaciones de glucosa cada 30-60 minutos y estrecha vigilancia del paciente posteriormente para detectar recidivas.

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

- La complicación más grave de las SU y las meglitinidas es la hipoglucemia, aunque con estas es menos frecuente. Para evitar las hipoglucemias, estos fármacos se deben utilizar a la dosis mínima necesaria y avisar al paciente que no debe omitir ninguna comida. Excepto para el caso de la repaglinida, no utilizar estos fármacos en pacientes con insuficiencia renal y precaución con las interacciones farmacológicas.
- El tratamiento de la hipoglucemia leve se realiza con la administración de alimentos y reduciendo la dosis o modificando el fármaco concreto.
- Si el paciente presenta síntomas neuroglucopénicos y glucemias menores de 50 mg/dl, se les debe administrar 50 ml de glucosa al 50% por vía IV, seguido de perfusión de glucosa (SG 5% o 10%) con monitorización frecuente de las cifras de glucosa. Deben ser ingresados y vigilados al menos 24-48 horas, pues es frecuente la recidiva. Evitar el uso de glucagón.
- Si aparece hipoglucemia en un paciente al que se le esté administrando inhibidores de las α -glucosidasas, debe tratarse con glucosa y no con sacarosa o hidratos de carbono complejos, ya que la absorción de la glucosa no se ve influida por el tratamiento.

COMPLICACIONES CRÓNICAS: Nefropatía diabética

Peralta M., Roa C.

- La nefropatía diabética (ND), complicación microvascular de la DM, constituye una de las causas más importantes de morbimortalidad del paciente diabético.
- La ND es la causa mas común de insuficiencia renal crónica.

ESTADIOS O ETAPAS EN LA ND

<p>ESTADIO I</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del filtrado glomerular $>120\text{ml/min/1.73m}^2$. • Hiperfunción e hipertrofia del tejido renal. • Albuminuria $<30\text{ mg/día}$ o $20\mu\text{g/min}$. • Cifras tensionales normales. • Menos de 5 años de evolución (DM tipo1). • Normalización de las alteraciones con el control glucémico.
<p>ESTADIO II ND INCIPIENTE O DE TRANSICIÓN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Persistencia del aumento del FG e hipertrofia renal. • Puede aparecer microalbuminuria intermitente entre 30 y 300 mg/día o 20 a 200 $\mu\text{g/min}$. • El cociente albúmina/creatinina en orina de 8 horas $>2.5\text{ mg/mmol}$. • Generalmente se elevan las cifras tensionales o se pierde su ritmo nictameral. • Más de 5 y menos de 10 años de evolución en DM tipo 1, al momento del diagnóstico en DM-2 • Algunos cambios son reversibles al alcanzar el control glucémico.
<p>ESTADIO III Y IV ND ESTABLECIDA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del FG de 2 a 20 ml/min/año. • HTA en el 30% de los casos. • Albuminuria $\geq 300\text{ mg/24h}$ o $200\mu\text{g/min}$. • De 10 a 15 años de evolución. • Se asocia frecuentemente a retinopatía. • Los cambios son de carácter irreversible.
<p>ESTADIO V</p>	<ul style="list-style-type: none"> • FG $<30\text{ ml/min}$. • Creatinina $>2\text{ mg/dl}$ (EU), $>1.4\text{ mg/dl}$ en hombres y $>1.3\text{ mg/dl}$ en mujeres (Europa). • Proteinuria. Síndrome nefrótico. • Hipertensión arterial. • Retinopatía establecida. • Afectación cardiovascular muy frecuente.

1. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

- Nuestro objetivo primordial debe ser la detección precoz, prevención y tratamiento antes de que el paciente alcance el estadio III de ND, revertiendo los cambios o al menos retrasando su progresión a insuficiencia renal.
- La microalbuminuria es por sí misma un indicador de riesgo cardiovascular aumentado en diabéticos. La presencia de microalbuminuria es una indicación para el despistaje de enfermedad vascular y para la intervención agresiva sobre otros posibles factores de riesgo cardiovascular.

DM TIPO 1:

- Uroanálisis de rutina: si presenta proteinuria se deberá realizar cuantificación de la misma.
- A partir de la pubertad o de los 5 años de evolución, determinación de microalbuminuria, que se puede realizar de varias formas: cálculo del cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina aislada, preferentemente matutina (mcg/mg); test cuantitativo en orina de 24 horas(mg) o test cuantitativo en orina minutada (ej: orina nocturna de 8 horas, mcg/min).
- Hay que tener en cuenta situaciones que alteran la excreción de albúmina por orina. Estará incrementada en IC, ingesta proteica excesiva, ejercicio, HTA no controlada e infecciones urinarias. Estará disminuida en situaciones de malnutrición y en tratamientos con IECAs, ARA-II o AINEs.
- En caso de resultar negativa, deberá repetirse la prueba anualmente.
- De resultar positiva deberá repetirse tres veces al año. Para hacer un diagnóstico definitivo de microalbuminuria deberán ser positivas al menos dos de tres determinaciones en un periodo de 3 a 6 meses.

DM TIPO 2:

- El despistaje inicial se realizará al momento del diagnóstico. El seguimiento y los métodos para su determinación serán los mismos que para los diabéticos tipo1.

2. TRATAMIENTO EN FASE DE MICROALBUMINURIA:

DM TIPO 1:

- Óptimo control metabólico.
- Abandono del hábito tabáquico.
- Control de cifras tensionales. (<130/80 mmHg).
- Tratamiento farmacológico con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) como primera opción, incluso en pacientes normotensos. Se comienza con dosis bajas de IECAs (ej: captopril 12.5mg/8h o enalapril 5mg/24h).
- Reducción de microalbuminuria del 50%. La excreción urinaria de albúmina se cuantificará al menos trimestralmente.

DM TIPO 2:

- El seguimiento y control se realizará igual que en los diabéticos tipo 1.
- Se deberá tener especial cuidado en evitar las hipoglucemias y en vigilar niveles de creatinina y potasio plasmáticos.
- Tratamiento farmacológico con IECAS o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) como primera opción.
- Reducción de microalbuminuria en un 50%. La excreción urinaria de albúmina se determinará mínimo 2 veces al año.

3. TRATAMIENTO EN FASE DE ALBUMINURIA CLÍNICA:

DM TIPO 1:

- La presencia de albuminuria clínica es indicativa de nefropatía establecida, por lo que el paciente siempre deberá ser valorado por el endocrinólogo y nefrólogo de forma coordinada.
- Esta es una fase irreversible, por lo que el objetivo deberá ser controlar los factores que puedan acelerar su evolución, control metabólico, régimen de vida y control de tensión arterial.
- Restricción proteica (0.8gr/Kg/día) o <10% del aporte calórico diario.
- La excreción de albúmina deberá cuantificarse no menos de tres veces al año.

DM TIPO 2:

- Además de las medidas mencionadas, deberá tenerse especial control, en aquellos pacientes con excreción de albúmina urinaria en

niveles superiores a los considerados habituales en la ND, para descartar otras nefropatías asociadas.

4. TRATAMIENTO EN FASE DE INSUFICIENCIA RENAL:

- Nuestro objetivo será enlentecer la progresión de la insuficiencia renal crónica, prevenir otras complicaciones de la DM y preparar al paciente para el tratamiento sustitutivo renal.
- Vigilar los niveles de potasio, especialmente si hay hipoaldosteronismo secundario o tratamiento con AINEs o bloqueantes simpáticos.
- Los diuréticos ahorradores de potasio están contraindicados, administrándose solo en casos especiales y por indicación del nefrólogo.

5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ND:

- La hipertensión arterial es un factor crítico en la aparición y/o progresión de la ND. Esta puede estar presente en etapas precoces, incluso antes de que se evidencie microalbuminuria. Se ha demostrado que disminuir la presión arterial sistémica reduce la progresión de la albuminuria y la tasa de declinación del funcionamiento renal y mejora la supervivencia.
- Las recomendaciones en pacientes diabéticos sitúan los objetivos de control tensional en cifras menores de 130/80 mmHg, pero si además existe proteinuria mayor de 1 gr/dl, se deberían reducir estas cifras hasta 125/75 mmHg.
- El tratamiento farmacológico de elección inicial, será un bloqueante del sistema renina-angiotensina, ya sea un IECA o un ARA-II, tanto en pacientes hipertensos como normotensos microalbuminúricos. Han demostrado su efecto renoprotector independientemente de la reducción en las cifras de TA. En la actualidad los ARA-II son los únicos que han demostrado una disminución de la progresión desde la fase de microalbuminuria a nefropatía establecida en diabéticos tipo 2. Está en estudio la posibilidad de asociar IECAs y ARA-II. Además los IECAs han demostrado una protección contra el desarrollo de aterosclerosis, con disminución del riesgo cardiovascular.
- La asociación a dosis bajas de diuréticos como furosemida, indapamida o tiazidas parece ser satisfactoria para el control de las cifras tensionales.

24 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

- Aunque el uso de betabloqueantes en el paciente diabético ha sido controvertido por sus efectos negativos sobre la tolerancia al ejercicio, función sexual, perfil lipídico, control de la glucemia y el enmascaramiento de síntomas hipoglucémicos, actualmente con los nuevos compuestos y sus dosificaciones se han evitado estos inconvenientes. Algunos de ellos con acción alfa como el carvedilol (Coropres®) o labetalol (Trandate®) llegan incluso a mejorar el perfil glucídico y lipídico de estos pacientes. Por lo tanto, los betabloqueantes se aconsejan en el paciente diabético con complicaciones cardioisquémicas, aumento de la frecuencia cardiaca o arritmias.
- Los calcioantagonistas son los antihipertensivos menos indicados en la HTA del diabético, aunque no hay que olvidar que han demostrado en diversos estudios su capacidad de nefroprotección. Debe tenerse especial cuidado con la aparición de hipotensión ortostática frecuente en los diabéticos con neuropatía autonómica.

COMPLICACIONES CRÓNICAS: Retinopatía diabética

Peralta M., Roa C.

- La retinopatía diabética (RD), complicación microvascular de la DM, constituye la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera entre los 20 y los 74 años. Su prevalencia está relacionada de forma muy importante con los años de evolución de la diabetes.
- Hay distintas formas de afectación ocular en la DM, siendo la retinopatía la más importante, pero sin olvidar la queratitis superficial neurotrófica por alteración de los nervios sensitivos de la córnea, las alteraciones de la motilidad, la hialitis asteroide (flúculos blanquecinos en el vítreo que concidionan disminución de agudeza visual) y las cataratas.

1. DIAGNÓSTICO:

- Clínicamente nos podemos encontrar con disminución de agudeza visual (cataratas o edema macular), moscas volantes (hemorragia vítrea) o fosfenos (desprendimiento de retina), dolor ocular (glaucoma secundario a neovascularización) o diplopia (mononeuropatía). Es importante señalar que la causa más importante de disminución de visión en diabéticos es el edema macular y no la proliferación vascular.
- Oftalmoscopia directa. Se precisa instilar *Tropicamida*[®] 2 a 3 gotas en cada ojo, 15 a 20 minutos antes de la realización del mismo para conseguir midriasis. Aporta una imagen real y agrandada de la retina, pero no permite valoración del edema macular.
- Oftalmoscopia indirecta: de elección.
- Examen con lámpara de hendidura.
- Cámara de retina no midriática.
- Imágenes estereoscópicas del fondo de ojo.
- Angiografía con fluoresceína, la prueba que detecta de forma más precoz la pérdida de competencia de la barrera hematorretiniana. Indicada como guía para tratamiento de un edema macular clínicamente significativo, para determinar la causa de una disminución de visión no justificada por otros hallazgos o para identificar etapas iniciales de neovascularización.

HISTORIA NATURAL	
RD NO PROLIFERATIVA LEVE	<ul style="list-style-type: none"> • Predominan las alteraciones de la permeabilidad vascular. • Microaneurismas, hemorragias intrarretinianas puntiformes (en llama o en astilla) leves, exudados duros o algodanosos. • Las alteraciones pueden presentarse aisladas o en combinación. • Generalmente es asintomática a menos que involucre la mácula. • Si se asocia a edema macular presenta disminución de la agudeza visual.
RD NO PROLIFERATIVA MODERADA	<ul style="list-style-type: none"> • Microaneurismas o microhemorragias moderados en los 4 cuadrantes, o • Arrosariamientos venosos en un cuadrante, o • Alteraciones microvasculares intrarretinianas (IRMAs, que representan el crecimiento de nuevos vasos en la superficie de la retina o la proliferación de células endoteliales de vasos existentes) en 1-4 cuadrantes.
RD NO PROLIFERATIVA SEVERA	<ul style="list-style-type: none"> • RD moderada asociada a alguno de los siguientes elementos: microaneurismas o microhemorragias severas en los 4 cuadrantes; arrosariamiento venoso en al menos 2 cuadrantes; IRMAs extensos en 1 cuadrante.
RD PROLIFERATIVA	<ul style="list-style-type: none"> • Neovasos. • Hemorragia vítrea o prerretiniana. • Membranas retinóvitreas que condicionan áreas de retracción, repliegue o desprendimiento de retina. • Glaucoma neovascular.

2. OBJETIVOS Y SEGUIMIENTO:

- El objetivo principal debe ser la detección precoz de los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento oftalmológico antes de que las lesiones sean irreversibles.

DM TIPO1:

- Revisión oftalmológica anual, comenzando de 3 a 5 años después del inicio de la diabetes. Hay sin embargo estudios que sugieren revisión anual desde el diagnóstico.
- Durante la pubertad debido a la rápida progresión de la RD, las revisiones serán anuales, aunque presenten poco tiempo de evolución de la diabetes.

DM TIPO 2:

- Revisión oftalmológica al momento de realizar el diagnóstico y posteriormente anual. Deberá ser más frecuente en el caso de que se diagnostique RD.

3. RETINOPATIA DURANTE EL EMBARAZO:

- Exploración oftalmológica preconcepcional y en el primer trimestre. Posteriormente se realizarán según los resultados obtenidos, con un seguimiento estrecho hasta el primer año postparto. Previamente se debe informar a la paciente del riesgo de desarrollo o progresión de la retinopatía durante el embarazo.
- No son necesarias exploraciones oftalmológicas en la diabetes gestacional.

CRITERIOS DE CONSULTA AL OFTALMÓLOGO

URGENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Retinopatía proliferativa. • Enfermedad avanzada del ojo diabético: rubeosis del iris, hemorragia vítrea, glaucoma neovascular o desprendimiento de retina.
PREFERENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación de la mácula: edema macular o hemorragias y/o exudados dentro del diámetro de un disco en relación a la mácula, con o sin pérdida de visión. • Retinopatía no proliferativa severa
ORDINARIA	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución lentamente progresiva de la agudeza visual. • Cataratas.

4. TRATAMIENTO:

GENERALES:

- Control glucémico: se recomienda mantener la HbA1c en rangos inferiores a 7%.
- Control de la TA, dislipemias, tabaquismo, embarazo, consumo de alcohol y actividad física como factores de riesgo asociados.

FOTOCOAGULACIÓN CON LÁSER:

- La fotocoagulación con láser de la retina reduce la incidencia y retrasa la progresión de esta complicación si se aplica antes de que

28 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

el daño sea irreversible. La técnica utilizada y el momento de su realización dependerán del oftalmólogo.

- Sus indicaciones son: edema macular focal o difuso, RD no proliferativa severa o proliferativa (fotocoagulación panretiniana).

CIRUGÍA:

- Hemorragia vítrea.
- Desprendimiento de la retina traccional.
- Desprendimiento de la retina traccional asociado a regmatógeno.
- Membrana epirretiniana macular y/o tejido fibroso denso en el área macular.

COMPLICACIONES CRÓNICAS: Neuropatía diabética

Peralta M., Roa C.

- La neuropatía diabética, complicación microvascular de la DM, es la complicación crónica más frecuente de la diabetes mellitus. La mayor parte de los pacientes, la padecen de forma subclínica o por manifestaciones leves.
- El tiempo de evolución de la enfermedad y el grado de control metabólico constituyen los dos factores primordiales que influyen en su aparición.

1. POLINEURITIS DIABÉTICA:

- Polineuropatía periférica (PNP): es la forma más frecuente. Sus signos y síntomas varían según el predominio sensitivo, motor o autonómico de la afectación.

PNP SENSITIVA:

- Su comienzo es insidioso y su curso progresivo, con parestesias, disestesias, dolor quemante o anestesia.
- En principio su afectación es bilateral, distal y simétrica (pies) y posteriormente puede afectar los miembros inferiores con distribución “en calcetín”. En estadios más avanzados, afecta a miembros superiores, con distribución “en guante”.
- Exploración física: hipo o arreflexia aquilea y rotuliana, disminución o ausencia de sensibilidad (en primer lugar la sensibilidad profunda vibratoria).
- Si hay afectación de fibras nerviosas gruesas se produce el síndrome pseudotabético con ataxia sensitiva.
- Su complicación más frecuente es la úlcera neuropática, que es indolora y aparece sobre puntos de presión. También se puede encontrar un pie artropático con destrucción articular y en estadios finales deformidad del pie denominada osteoartropatía de Charcot.

PNP SENSITIVO – MOTORA:

- A los signos y síntomas sensitivos se les añade debilidad y amiotrofia (más frecuente cara anterolateral de las piernas e intrínseca del pie).

PNP SENSITIVO-MOTORA-AUTONÓMICA:

- Se añaden trastornos tróficos de la piel y faneras, etc.
- Formación de callosidades y úlceras plantares de evolución tórpida.

2. MONONEURITIS DIABÉTICA:

- Afectación de pares craneales: el más frecuente es el III par que cursa con parálisis oculomotora de aparición brusca con diplopia y dolor ocular. A la exploración se pueden observar ptosis palpebral, oftalmoplejia y estrabismo. La función pupilar no se ve afectada por la indemnidad de las fibras parasimpáticas. También es frecuente la afectación del IV y VI par.
- Afectación de nervios espinales: cubital y mediano (s. de túnel carpiano), peroneo, tibial posterior (s. de túnel tarsiano), femorocutáneo (meralgia parestésica).
- Amiotrofia diabética: dolor y debilidad del muslo y/o región glútea seguidos de amiotrofia en la región dolorida. El reflejo rotuliano está disminuido o abolido. El cuadro remite espontáneamente al cabo de 2 a 3 semanas y desaparece la amiotrofia. Puede recaer del mismo lado o el contrario.

3. NEUROPATÍA DIABÉTICA AUTONÓMICA:

- Generalmente aparece en diabéticos de larga evolución y se asocia a nefropatía, retinopatía y/o polineuropatía diabética. En relación con el área de inervación afectada puede cursar con:
- Alteración de la sudoración con anhidrosis de miembros inferiores e hiperhidrosis de miembros superiores.
- Alteraciones gastrointestinales: a nivel esofágico pirosis, dolor retroesternal y disfagia; a nivel gástrico dolor vago abdominal, plenitud postprandial, saciedad temprana, anorexia, náuseas y vómitos con atonía, retraso en la evacuación y disminución de la secreción ácida, siendo causa también de un mal control metabólico con frecuentes episodios de hiper e hipoglucemias; a nivel intestinal diarreas postprandiales y nocturnas acuosas, alternando con periodos de estreñimiento e incontinencia fecal.
- Alteraciones genitourinarias: pérdida de la sensación vesical, atonía, dificultad en la micción, vaciamiento incompleto e incontinencia por

rebosamiento, infecciones urinarias de repetición, eyaculación retrograda y disfunción eréctil.

- Alteraciones cardiovasculares: taquicardia en reposo, arritmia sinusal, ausencia de dolor ante el infarto agudo de miocardio; hipotensión ortostática (descenso de la presión arterial sistólica en 30 mmHg en bipedestación tras el decúbito).
- Anormalidades pupilares tales como respuesta lenta a la luz o reducción del diámetro pupilar.

4. DIAGNÓSTICO.

ANAMNESIS:

- Un interrogatorio detallado acerca de los síntomas anteriormente descritos, así como una minuciosa exploración física nos darán la base del diagnóstico.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- Las exploraciones complementarias como velocidad de conducción nerviosa, biopsia del nervio, electromiografía, tránsito esofagogástrico intestinal, manometría, urografía sólo nos ayudarán a confirmar el diagnóstico.
- La afectación del sistema nervioso autónomo no se produce de forma localizada, por lo que si demostramos su alteración en un órgano o sistema, debemos inferir su afectación global.

PRUEBAS CARDIOVASCULARES EN LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA DIABÉTICA

RESPUESTA DE LA FRECUENCIA CARDÍACA A LA RESPIRACIÓN PROFUNDA	<ul style="list-style-type: none"> • Normal: FC disminuye durante la espiración. • Neuropatía: se atenúan o desaparecen las oscilaciones (índice inspiración/espiración patológico <1.09)
RESPUESTA DE LA FC A LA MANIOBRA DE VALSALVA	<ul style="list-style-type: none"> • Normal: FC aumenta durante la maniobra de valsalva y disminuye tras finalizar. • Neuropatía: desaparición de la respuesta (índice de Valsalva patológico <1.10).
CAMBIOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA CON LA CONTRACCIÓN MUSCULAR ISOMÉTRICA	<ul style="list-style-type: none"> • Normal: la TA diastólica aumenta con la contracción muscular isométrica. • Neuropatía: la TA diastólica aumenta <10mmHg con la contracción muscular isométrica.

5. TRATAMIENTO.

MEDIDAS GENERALES:

- Control glucémico óptimo.
- Educación diabetológica: evitar complicaciones de la neuropatía como traumatismos, quemaduras, lesiones óseas y úlceras.

DOLOR:

- AINEs, AAS o paracetamol.
- *Capsaicina crema (Capsido[®] 0.075%)* aplicación tópica.
- *Amitriptilina (Tryptizol[®] comp 10, 25, 50 y 75 mg)* dosis 50-100 mg/noche. Vigilar posible estreñimiento, hipotensión postural y retención urinaria.
- *Imipramina (Tofrani[®] comp 10, 25 y 50 mg)* 50-100 mg/noche.
- *Carbamacepina (Tegreto[®] comp 200 y 400 mg)* 100 mg/8h, un máximo de 800 mg/día. Iniciar con 300mg/día y aumentar la dosis según respuesta.
- *Gabapentina (Neurotonin[®] comp 100, 300 y 400 mg)* dosis de 900 a 2400 mg/día en tres dosis.
- Dolor intratable: estimulación nerviosa trascutánea y/o bloqueo del nervio con lidocaína en infusión lenta con 5 mg/Kg de peso durante 30 min.
- Se pueden asociar los fármacos del primer escalón analgésico con los antidepresivos y/o con los anticomiciales.

CALAMBRES MUSCULARES:

- Fisioterapia.
- *Tetrazepan (Myolastar[®] comp 50 mg)* 50 a 100 mg/día.
- *Metocarbamol (Robaxisal compuesto[®] comp 380 mg + 300 de paracetamol)* 1-3 comp/día.

HIPOTENSIÓN POSTURAL:

- Medidas posturales como levantar la cabecera, evitar levantarse bruscamente.
- Aumentar el consumo de líquidos.
- Suplemento de sodio 1 a 4gr por vía oral 4 veces al día.
- Utilización de medias elásticas.
- *Fludrocortisona (Astonin[®] comp 0.1 mg)*, dosis 0.1- 0.3 mg/día.
- Si hay hipotensión clínica asociada a HTA, utilizar hipotensores de acción central (clonidina 0.4-0.6mg/12horas)

GASTROPARESIA DIABÉTICA:

- Comidas frecuentes y en pequeñas cantidades. Evitar dietas con alto contenido en fibras vegetales por riesgo de formación de bezoares.
- Metoclopramida (*Primperan*[®]) 10 mg antes de las comidas.
- Domperidona (*Motilium*[®]) 10-20mg antes de las comidas.
- Cisaprida (*Prepulsid*[®]) 10mg antes de las comidas, si no hay respuesta con los anteriores.
- Eritromicina 250mg antes de las comidas, si no hay respuesta con los anteriores.
- En casos graves, alimentación enteral con sonda duodenal o alimentación parenteral.

DIARREAS:

- Sin causa infecciosa: Loperamida (*Fortasec*[®]) 1 comp cada 6-8h.
- Por causa infecciosa: Metronidazol (*Flagyl*[®] comp 250 y 500 mg) 250 a 500 mg/8h durante al menos 3 semanas o tetraciclinas.

VEJIGA NEURÓGENA:

- Micciones periódicas con presión en el hipogástrico (maniobra de Credé).
- Cateterismo vesical intermitente 3 a 6 h/día.
- Parasimpaticomiméticos: cloruro de betanecol 5-20mg/6 horas v.o.
- Cirugía de cuello vesical.
- Vigilar síntomas de infección urinaria.

DISFUNCIÓN ERECTIL:

- Descartar uso de fármacos betabloqueantes, antidepresivos, ansiolíticos entre otros, o factores psicológicos que pudieran ser causantes de impotencia.
- *Sildenafil* (*Viagra*[®] comp 25, 50 y 100 mg) iniciar con 50 mg a demanda 1h antes de la relación sexual, separado de los alimentos. El rango de dosis es de 25 a 100 mg/día máximo 1 dosis/d y 100 mg/dosis. Dosis inicial en ancianos, insuficiencia renal e insuficiencia hepática leve a moderada 25 mg/día. Contraindicado en pacientes en tratamiento con nitratos, cardiopatía severa, insuficiencia hepática severa, hipotensión (TA <90/50 mmHg), historia de alteraciones retinianas hereditarias, alergia al fármaco. También *Vardenafilo* (*Levitra*[®]) y *Tadalafilo* (*Cialis*[®]), más potentes y de mayor duración.

34 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

- *Alprostadilo o prostaglandina E1 (Caverject®)* 2.5 µg por inyección intracavernosa o intrauretral, aumentando en 2.5 µg hasta conseguir la erección. Dosis habitual 10 a 20 µg. Dosis máxima 60 µg. o una dosis/día, máximo 3 dosis/semana. Contraindicaciones: alergia al fármaco, anemia moderada a severa, deformidad anatómica del pene, implante peneano.
- Dispositivos aspiradores.
- Implantes peneanos y prótesis.
- Cirugía de revascularización arterial o de supresión de fugas venosas.

COMPLICACIONES CRÓNICAS: Pie diabético

Peralta M., Roa C.

1. INTRODUCCIÓN.

- El pie diabético es una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática, con o sin afectación isquémica, que produce una lesión y/o ulceración del pie. Suele complicarse con infección local y está desencadenada en la mayoría de los casos por traumatismos sobre las zonas de presión del pie.
- Su prevalencia es menor en los diabéticos tipo 1 y diabéticos tipo 2 tratados con insulina, que en los que reciben antidiabéticos orales.
- Factores de riesgo:
 - Edad >40 años.
 - Diabetes de >10 años de evolución.
 - Presencia de neuropatía, vasculopatía o artropatía.
 - Úlceras o amputaciones previas.
 - Deformidad o hiperqueratosis en pies.
 - Mal control metabólico.
 - Obesidad.
 - Disminución de la visión.
 - Higiene deficiente de los pies.
 - Bajo nivel cultural y/o socioeconómico.

2. DIAGNÓSTICO.

HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA:

- Detección de “pie de alto riesgo”.
- La inspección de los pies se hará en cada visita cada 2 meses o como mínimo 4 veces al año.

VALORACIÓN NEUROLÓGICA DEL PIE:

- Exploración clínica del pie neuropático: disestesias, parestesias, dolor, anestesia, piel caliente y normocoloreada, pulsos presentes, callosidades, úlceras indoloras localizadas en zonas de sobrecarga rodeadas por hiperqueratosis.
- Sensibilidad dolorosa y térmica
- Sensibilidad vibratoria: vibración de un diapason (128 Hz), sobre el dedo gordo del pie o la cabeza del primer metatarsiano.

36 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

- Sensibilidad propioceptiva: reflejo aquileo.
- Estudios electrofisiológicos: medición de la velocidad de conducción nerviosa.

VALORACIÓN VASCULAR DEL PIE:

- Exploración clínica del pie isquémico: claudicación intermitente, dolor nocturno o en reposo que cede con el declive, pie frío con ausencia de pulsos, piel brillante sin pelo y cornificación de las uñas, palidez al elevar el miembro y retraso en el llenado venoso (>25 seg), úlceras dolorosas con zonas necróticas y gangrena.
- Pulsos pedios, tibiales posteriores, poplíteos y femorales.
- Índice tensional (presión sistólica maleolo/presión sistólica húmero). Los valores normales son mayores o iguales a 1. Si <0.3 estamos ante un grado avanzado de isquemia.
- Pletismografía: curvas de volumen de pulso.
- Tensión transcutánea de O₂ y CO₂: método indirecto para valorar la perfusión sanguínea cutánea mediante impedanciometría. Tiene valor pronóstico en el pie infectado.
- Angiografía: se reserva para planificar cirugía de revascularización.

CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES: CLASIFICACIÓN DE WAGNER

GRADO 0	No hay lesiones abiertas. Se considera "pie de riesgo". Puede presentar callos, fisuras, hiperqueratosis...
GRADO 1	Úlcera superficial que no llega a tejido celular subcutáneo. Puede haber celulitis superficial. Suele aparecer en la superficie plantar, en la cabeza de los metatarsianos o en espacios interdigitales.
GRADO 2	Úlcera profunda que penetra tejido celular subcutáneo afectando tendones y ligamentos. No osteomielitis, ni abscesos.
GRADO 3	Úlcera profunda complicada, con manifestaciones infecciosas. Osteomielitis, artritis séptica y/o absceso.
GRADO 4	Gangrena localizada o necrotizante parcelar. Aparece en talones, dedos o zonas distales del pie.
GRADO 5	Gangrena extensa.

- En general los grados 0-3 suelen ser neuropáticos y los 4-5 neuroisquémicos.

- En las lesiones de grados 3,4 ó 5, se deberán realizar pruebas para descartar osteomielitis: radiografía simple(no es útil para la detección precoz), gammagrafía ósea, tomografía axial computada o resonancia magnética nuclear.
- Se deben realizar también cultivos de las úlceras y en ocasiones fistulografías.

3. TRATAMIENTO GENERAL:

- Control metabólico: previene o enlentece la progresión de la neuropatía aunque es insuficiente para el control de la arteriopatía periférica.
- Medidas higiénicas.
- Tratamiento específico del pie neuropático o isquémico.
- Antibioterapia siempre que existan signos de infección (inflamación o exudado).

TRATAMIENTO ESPECÍFICO SEGÚN GRADOS DE WAGNER

Tratamiento preventivo. Grado 0	<ul style="list-style-type: none"> • Deformidades óseas: prótesis de silicona, plantillas, calzado ortopédico, cirugía ortopédica. • Uña incarnata: calzado ortopédico, indicaciones de limpieza y cuidado de las uñas. Tratamiento quirúrgico si es recidivante. • Hiperqueratosis, callos, o grietas: crema hidratante con lanolina o urea (Eucerin®, Hiperico®, Profilcrem®).
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas ortopédicas para disminuir la presión sobre la zona ulcerada. • Cultivo y antibiograma. • Antibioterapia según resultados.
Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Infección presente: antibiograma y tratamiento según cultivo. • Desbridamiento precoz, cura tópica y antibioterapia sistémica.
Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Infección profunda que precisa hospitalización. • Desbridamiento extenso habitualmente quirúrgico. • Drenaje de colecciones. • Uso de antibioterapia intravenosa. • Valorar componente isquémico
Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Amputación menor. • Cirugía revascularizadora.
Grado 5	<ul style="list-style-type: none"> • Amputación mayor (abarca 1/3 distal de pierna).

4. TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL POR DIAGNÓSTICO.

PIE DIABÉTICO NO TRATADO PREVIAMENTE DE EXTENSIÓN LIMITADA:

- Clindamicina 300mg/6h VO.
- Amoxi-clav 875m/8h VO.
- Ofloxacino 400mg/12h VO o Ciprofloxacino 500mg/12h VO.

PIE DIABÉTICO CRÓNICO, RECURRENTE, EXTENSO, GRAVE:

- Cefoxitína 2g/8h ó Ciprofloxacino 750mg/12h ó Ciprofloxacino 400mg/12h + Clindamicina 300mg/6h.
- Infección grave: Imepenem 0,5g/6h ó Meropenem 1g/8h.

OSTEOMIELITIS:

- Enfermedad leve: tratamiento ambulatorio. Amoxi-clav 875mg/8h VO.
- Enfermedad grave: tratamiento intrahospitalario: Imipenem 0,5g/6h ó Meropenem 1g/8h ó Cefepima 2g/12h + Metronidazol 0,5g/6h ó Aztreonam 2g/8h+ Vancomicina 1g/12h +Metronidazol 0.5g/6h IV.

5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

- Si la ulcera no responde al tratamiento conservador en algunos días, el paciente debe derivarse al cirujano vascular para realización de angiografía que permita descartar estenosis u obstrucción arterial susceptible de angioplastia transluminal percutánea o cirugía reconstructiva o la simpatectomía lumbar cuando no hay posibilidades de revascularización.
- En otros casos remitir a cirugía plástica para desbridamientos amplios y posibilidad de injertos en una segunda fase tras curación de la infección.
- En los casos de extensa necrosis tisular o fracaso del resto de opciones terapéuticas estará indicada la amputación.
- En casos de osteomielitis el paciente debe ser valorado por cirugía ortopédica-traumatológica para valoración de amputación o resección ósea.

COMPLICACIONES CRÓNICAS: Macrovasculares

Peralta M., Roa C.

1. INTRODUCCIÓN.

- Las complicaciones crónicas macrovasculares de la DM se caracterizan por un desarrollo precoz y acelerado de aterosclerosis a distintos niveles.
- Comprenden la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular y la macroangiopatía periférica de miembros inferiores.
- Son las complicaciones más frecuentes en el diabético y las que se asocian a mayor morbimortalidad.

2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

- La enfermedad cardiovascular (ECV), constituye la primera causa de morbimortalidad en los pacientes con diabetes mellitus.
- La ECV es 2 a 4 veces más frecuente en la población diabética, que en la población general. Esta no es solo más frecuente, sino que se presenta más precoz y rápidamente y con una severidad mucho mayor. La prevalencia de ECV es aún mayor en las mujeres diabéticas llegando a ser 4.5 veces más frecuente que en la población no diabética. En muchas ocasiones presentan isquemia silente.
- El riesgo cardiovascular en la población diabética se incrementa cuando se asocia a otros factores de riesgo tales como:
 - Hipertensión arterial.
 - Hiperlipemia.
 - Obesidad.
 - Hábito tabáquico.
 - Resistencia a la insulina.
 - Anormalidad en la función plaquetaria.
 - Alteraciones en la coagulación de la sangre.
 - Hiperhomocisteinemia.
- La presencia de microalbuminuria o proteinuria es un importante factor de predicción de mortalidad total y de ECV en los diabéticos.

- La neuropatía autónoma cardíaca es un indicador de mal pronóstico con respecto a complicaciones CV.
- En cuanto al tratamiento de la cardiopatía isquémica la revascularización mediante angioplastia con o sin stent en pacientes diabéticos, tiene peores resultados que la revascularización quirúrgica.
- Se ha demostrado que la hiperglucemia en la fase aguda de un síndrome coronario agudo empeora el pronóstico tanto a corto como a largo plazo, por lo que se recomienda el control exhaustivo con infusión continua de insulina iv.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CORONARIA EN DIABÉTICOS

- No existe un acuerdo unánime sobre cuando realizar pruebas diagnósticas de cardiopatía isquémica en pacientes diabéticos. Una posibilidad sería realizarlas en los siguientes casos:
- Síntomas cardiológicos típicos o atípicos.
- ECG basal sugestivo de isquemia o infarto.
- Macroangiopatía periférica o carotídea.
- Vida sedentaria en >35 años cuando se planea comenzar un ejercicio intenso.
- Dos o más de los siguientes factores de riesgo, además de la DM:
 - Dislipemia.
 - Hipertensión arterial.
 - Tabaquismo.
 - Historia familiar de cardiopatía isquémica prematura.
 - Micro o macroalbuminuria positiva.

TEST INDICADOS PARA EL DIAGNÓSTICO:

- ECG: en el 50% de los casos en pacientes coronarios, en periodos intercrisis, es normal.
- Ergometría: su especificidad, sensibilidad y valores predictivos dependen en gran parte de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada. En pacientes asintomáticos diabéticos con algún factor de riesgo añadido, la especificidad es baja y si hay positividad eléctrica se debería confirmar con una segunda técnica. Sin embargo, una prueba negativa tiene un alto valor predictivo negativo.
- Gammagrafía miocárdica de perfusión: es la prueba incruenta más útil para detectar isquemia miocárdica silente. Se realizará si hay signos de isquemia en la ergometría o si ésta no se puede realizar.

- Ecocardiograma: detecta áreas hipo o acinéticas.
- Ecocardiograma de estrés: de similar fiabilidad que la gammagrafía de perfusión.
- Coronariografía: si se observan áreas de hipoperfusión miocárdica en gammagrafía/ecocardio-estrés.

En el paciente diabético sintomático:

- Dolor torácico atípico con ECG normal: prueba de esfuerzo.
- Angina leve y ECG normal: gammagrafía de perfusión o ecocardiograma de estrés.
- Angina atípica y alteraciones en ECG basal: gammagrafía de perfusión o ecocardiograma de estrés.
- Angina inestable, IAM, angina asociada a ICC o alteraciones isquémicas claras en el ECG: remitir al paciente al cardiólogo para posible coronariografía.

En el paciente diabético asintomático:

- Existencia de enfermedad vascular periférica o cerebral, inicio de un programa de ejercicio físico intensivo, cambios de poca magnitud en el ECG o dos o más factores de riesgo CV: prueba de esfuerzo (si no está limitada por anomalías en el ECG en condiciones basales o existe incapacidad para realizar ejercicio físico).
- ECG con signos de IAM o isquemia o ECG anormal pero no de isquemia clara: gammagrafía de perfusión o ecocardiograma de estrés.

OBJETIVOS DEL ABORDAJE MULTIFACTORIAL DEL PACIENTE DIABÉTICO.

- Dislipemia: colesterol-LDL<100mg/dl, excepto en los diabéticos en prevención primaria y sin nefropatía y un riesgo CV<20% en 10 años. Triglicéridos<150mg/dl. Colesterol-HDL>40mg/dl en hombres y >50mg/dl en mujeres.
- Tabaquismo: abstinencia absoluta.
- Hipertensión arterial: TA<130/80 mmHg.
- Hiperglucemia: HbA1c<6% para reducir complicaciones macrovasculares (<7% para las microvasculares).
- Obesidad: IMC<27kg/m²
- Ausencia de microalbuminuria.

3. ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

- Incidencia cuatro veces superior a la población general, presentándose a una edad más temprana, con lesiones más extensas y progresión más rápida.
- Afectación preferentemente distal, principalmente en vasos tibiales y peroneos, estando normalmente preservados los vasos del pie.

ESTADIOS CLÍNICOS DE FONTAINE	
Estadio I	Frialdad, hormigueos, parestesias, calambres, palidez cutánea, alteración de faneras.
Estadio II	Caudicación intermitente: IIa: no incapacitante (a >150m). IIb: incapacitante (a <150m).
Estadio III	Dolor en reposo.
Estadio IV	Lesiones tróficas (úlceras, gangrena).

- La isquemia crítica engloba los estadios III y IV.
- Diagnóstico: anamnesis y exploración clínica, pruebas complementarias (índice tensional mediante doppler, pletismografía, tensión transcutánea de O₂-CO₂ y arteriografía si está indicada la cirugía de revascularización).
- Tratamiento:
 - Medidas higienico-dietéticas: abstinencia tabáquica y ejercicio físico aeróbico regular.
 - Tratamiento farmacológico: han demostrado su utilidad la aspirina (100-325 mg/día), el clopidogrel (75 mg/día) y la pentoxifilina (500 mg/8h) solos o en combinación. En las situaciones de isquemia crítica en las que no existe la posibilidad de revascularización quirúrgica o si ésta fracasa, se pueden emplear las prostaglandinas. El tratamiento anticoagulante únicamente estaría indicado en situaciones de riesgo trombótico elevado: trombosis arterial aguda recidivante, reagudizaciones severas de isquemias crónicas grado III-IV, prevención de retrombosis después de la fibrinólisis o cardiopatía embolígena.
 - Cirugía de revascularización: en los grados de isquemia IIb, III y IV se debe realizar una arteriografía para diagnóstico de lesiones

susceptibles de tratamiento revascularizador. Son indicaciones absolutas los grados III y IV, mientras que es indicación relativa el grado IIb siempre que limite la vida del paciente.

4. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

- Incidencia de dos a cuatro veces superior a la población general.
- Menor incidencia de alteraciones hemorrágicas y de accidentes isquémicos transitorios.
- Mayor afectación del territorio vertebrobasilar que carotídeo.
- Clínica, diagnóstico y tratamiento igual a la población no diabética.

5. RECOMENDACIONES DEL USO DE LA ASPIRINA EN DIABÉTICOS.

- Como prevención secundaria en diabéticos con antecedentes de cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o accidente cerebrovascular isquémico.
- Como prevención primaria considerar en diabéticos con alguno de los siguientes factores de riesgo:
 - Historia familiar de enfermedad cardiovascular.
 - Hábito tabáquico.
 - Hipertensión arterial.
 - Obesidad(IMC>27.3 en mujeres y >27.8 en varones).
 - Micro o macroalbuminuria.
 - Hiperlipemia: colesterol>200mg/dl, LDL-colesterol>100mg/dl, HDL-colesterol<45mg/dl en varones o <55mg/dl en mujeres, triglicéridos>150mg/dl.
 - Edad mayor de 40 años.

TRATAMIENTO: Dieta y ejercicio

Martín I., Pinés P.

La actitud terapéutica frente a la DM debe incluir:

Educación diabetológica

Elaboración de un plan dietético

Recomendación de la práctica de ejercicio físico

Tratamiento farmacológico:

- El tratamiento de la DM tipo 1 se basa en la insulinoterapia en régimen intensivo junto con el apoyo de la dieta y el ejercicio.
- Consejos del Consenso Europeo para la elección de tratamiento en la diabetes mellitus tipo 2. Se ha de iniciar tratamiento farmacológico, cuando tras 3 meses de dieta y ejercicio, mantiene glucemia basal >110 mg/dl y $HbA1c > 6.5\%$. Además debemos controlar el resto de factores de riesgo cardiovascular: dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad.

OBJETIVO: mantener el peso ideal con un aporte adecuado de nutrientes y contribuir al control metabólico (glucemia, presión arterial y dislipemia), debiendo ser siempre bien aceptada por el paciente.

1. DISTRIBUCIÓN DE PRINCIPIOS INMEDIATOS.

- **Hidratos de carbono:** 40-60%. Deben ser de absorción lenta (legumbres, verduras, pasta, féculas). Un 15 % pueden ser de absorción más rápida (frutas). Evitar el consumo de uvas, plátanos, cerezas, higos, chirimoyas, nísperos, ciruelas. Se puede utilizar azúcar común siempre y cuando se contabilice como una ración más.
- **Grasas:** 30-35% con la siguiente distribución:
 - 10-15% de ácidos grasos monoinsaturados; puede aumentarse al 20% en no obesos con hipertrigliceridemia y aumento de VLDL
 - <10 % de ácidos grasos poliinsaturados
 - <10 % de ácidos grasos saturados; en pacientes con $LDL > 100$ mg/dl debe ser $<7\%$
 - No debe superarse 300 mg de colesterol cada día.
- **Proteínas:** 10-20 %. Se recomienda 0.8-1g/kg /día; habrá que aumentarlas en el anciano, embarazo y la lactancia (1-1.2g/kg/día) y disminuirlas en la nefropatía diabética (0.8gr/kg/día)

- **Fibra:** Sería conveniente un consumo de 20-35 g/día.
- **Micronutrientes:** si la dieta es adecuada no es necesaria su suplementación
- **Sodio:** evitar cantidades excesivas; aproximadamente 1000mg/1000kcal; en HTA <2400mg/día y en i.renal <2000mg/día

2. CALORIAS

- Se administran las necesarias para mantener un adecuado estado nutricional en función de la edad, la valoración nutricional, la actividad laboral y el ejercicio físico. En situaciones como el embarazo y lactancia o si existe patología asociada (infección...) es necesario aumentar el aporte energético
- En general se **recomienda:**
 - Calorías basales: 20-25 Kcal/kg (peso deseable)
 - Adición de calorías según la actividad física: sedentaria, moderada o intensa; se deben incrementar en un 30, 50 y 100% respectivamente
 - Ajustes específicos:
 - añadir 300kcal/día durante el embarazo
 - añadir 500kcal/día durante la lactancia
 - añadir 500kcal/día para aumentar 0.5 kg de peso semanal o restarlas para perderlo
- Se aconseja realizar 5-6 tomas diarias: desayuno, media mañana, comida, merienda, cena y antes de dormir.

3. CONSEJOS PRÁCTICOS.

- Los alimentos para diabéticos no aportan ninguna ventaja y no deben recomendarse
- Si un paciente diabético tratado con inhibidores de la glucosidasa intestinal presenta una hipoglucemia, los únicos refrescos útiles para remontarla serían: la Fanta, tónica Kas y Bitter kas dado su contenido en glúcidos que no dependen de las disacaridasas intestinales para su absorción.
- Abstención alcohólica, sobre todo si está en tratamiento con sulfonilureas o insulina, ya que se aumenta el riesgo de hipoglucemia.

4. EJERCICIO FISICO.

Debe considerarse de forma independiente en ambos tipos de diabetes.

DIABETES MELLITUS TIPO 1.

- Objetivos principales: optimización individual del control metabólico y mejoría de los factores de riesgo cardiovascular
- Tipo de ejercicio: es más recomendable el ejercicio aeróbico. La frecuencia cardiaca máxima debe ser igual a 220 menos la edad del paciente, y no debe sobrepasarse el 60-70% del máximo. Duración: 30-40 min. Frecuencia: 3-4 veces/semana

Estrategias para evitar hipoglucemias relacionadas con el ejercicio:

- Medir siempre glucemia previa: si es $<100\text{mg/dl}$ tomar suplemento antes de empezar; si es $>250\text{mg/dl}$ medir c.cetónicos, si son positivos administrar insulina rápida y suspender el ejercicio; si son negativos retrasar el comienzo.
- Iniciar el ejercicio 1-2 horas tras las comidas. En caso de no estar próximo a las comidas realizar un aporte extra de 25-30gr de hidratos de carbono.
- Si la duración va a ser >30 minutos, debe reducirse la dosis de insulina previa en un tercio o la mitad. En caso de tener implantada una bomba, debe reducirse a la mitad el bolo e interrumpir la insulina basal.
- Vigilar zona de inyección teniendo en cuenta que en brazos y piernas, por el ejercicio, su absorción es mayor.

DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Beneficios:

- Disminuye glucemia durante y después del ejercicio
- Mejora la sensibilidad a la insulina
- Mejora HbA1c, perfil lipídico, HTA y la función cardiovascular

Características del ejercicio:

- Tipo: aeróbico (en neuropatía severa natación, en caso de retinopatía severa no realizar Valsalva)
- Intensidad: comenzar con 50% de la capacidad aeróbica máxima
- Frecuencia: 4 veces/semana
- Momento del día: la mañana es preferible por menor predisposición a la hipoglucemia. En pacientes con hiperglucemias postprandiales se recomienda caminar tras las comidas
- Valoración inicial: se debe realizar exploración física completa para la detección de posibles complicaciones. En los >35 años se debe realizar siempre prueba de esfuerzo

TRATAMIENTO: Antidiabéticos orales.

Martín I., Valero MA.

- Los consejos del Consenso Europeo para el tratamiento de la DM tipo 2 recomiendan iniciar tratamiento farmacológico cuando tras tres meses de correcto tratamiento dietético se mantiene glucemia basal > 110 mg/dl o **HbA1c** > 6,5%.
- Clasificación de los fármacos hipoglucemiantes:

Reguladores de la secreción de insulina	Sulfonilureas Secretagogos de acción rápida
Sensibilizadores a la acción de la insulina	Biguanidas Tiazolidindionas
Retrasan la absorción intestinal de hidratos de carbono	Inhibidores de las α -glucosidasas

1. FÁRMACOS REGULADORES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

- Indicados cuando el paciente presenta aún buena reserva pancreática y no existe resistencia insulínica como principal característica
- Existen dos grandes grupos: las **SFO** y los **secretagogos de acción rápida**; estos últimos tienen como principales ventajas: rapidez de acción (actúan sobre la fase precoz de secreción de insulina y por lo tanto son capaces de disminuir el pico hiperglucémico postprandial) y posibilidad de empleo en insuficiencia renal, por su excreción biliar (repaglinida/nateglinida)
- En su elección debemos valorar: la rapidez de inicio, duración de acción, su vía de metabolización y excreción y sus efectos secundarios

48 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA	CONTRAINDICACIONES ADVERTENCIAS
Glibenclámid	Daonil® Euglucon® Norglicem®	2.5-5mg	15 mg	Insuficiencia hepática o renal Alergia a sulfamidas Pueden producir hipoglucemia (mayor cuanto + vida media)
Glipizida	Minodiab® Glibenese®	2.5mg	40mg	
Glicazida	Diamicon®	40-80mg	240mg	
Glimepirida(0)	Amaryl® Roname®	1mg	6mg	
Gliquidona	Glurenor®	15mg	120mg	Puede emplearse en i.renal leve
Repaglinida(1)	NovoNorm®	1.5mg	16mg	Acción rápida Puede emplearse en i.renal Menor riesgo de hipoglucemia
Nateglinida(2)	Starlix®	60mg	180mg	

(o) Dosis única diaria

(1) Efecto máximo a los 60min. Desaparece a las 4h. Comenzar con 0.5mg antes de cada comida principal. Si estaba previamente tratado comenzar con 1mg

(2) Solamente aprobada en combinación (pte su aprobación próxima en monoterapia). Pico de acción a los 45min

2. FÁRMACOS SENSIBILIZADORES A LA ACCIÓN DE LA INSULINA.

- Existen dos grandes grupos: las **biguanidas** (metformina), que disminuyen la producción hepática de glucosa y las **tiazolidindionas**, que actúan a nivel de tejido adiposo y músculo esquelético favoreciendo su captación.
- Indicados si existe resistencia insulínica (péptido C>2.7ng/ml). Las biguanidas son consideradas como primer tratamiento de elección en el paciente obeso (Efecto anorexígeno; no se asocian a aumento de peso)
- No estimulan la secreción de insulina endógena y por lo tanto no producen hipoglucemias
- Mejoran perfil lipídico, al inhibir la lipólisis a nivel del tejido adiposo (Principalmente la pioglitazona)

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA	CONTRAINDICACIONES ADVERTENCIAS
Metformina(1)	Dianben 850®	850 mg	2500 mg	Contraindicada en i.renal y situaciones agudas (riesgo de acidosis láctica) Intolerancia GI
Rosiglitazona	Avandia®	4 mg	8 mg	Reducen resistencia insulínica en tejidos periféricos
Pioglitazona	Actos®	15 mg	45 mg	Contraindicadas en enf. hepática Aumento de peso

(1) Debe suspenderse 48 horas antes y después de contraste yodados y en intervención quirúrgica
+ Los efectos metabólicos de las tiazolidindionas, por su mecanismo de acción a nivel de receptores intranucleares, tardan en objetivarse entre 3-6 semanas

3. FÁRMACOS QUE RETRASAN LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE MONOSACÁRIDOS.

- Son los **inhibidores de las α -glucosidasas**, por lo que retrasan la absorción intestinal de glucosa, siendo discretamente útiles en el control de la hiperglucemia postprandial.
- Producen importantes efectos secundarios gastrointestinales (flautulencia, dolor abdominal, diarrea...). Ocasionalmente: hipertransaminasemia
- En el caso de presentar hipoglucemia nunca debe corregirse con azúcares complejos
- Comercializados: Glumida®, Glucobay®, Diastabol®

4. FRACASO SECUNDARIO A ADO. Tratamiento combinado.

- Denominamos fracaso secundario a hipoglucemiantes orales cuando un paciente no cumple los objetivos glucémicos después de un año con dosis máximas de ADO en que sí los cumplía. La incidencia es del 7-10 % por año, y es más frecuente con debut de DM en la juventud, delgados y los que presentan glucemias y hemoglobinas glicosidadas elevadas, en el momento del diagnóstico. A los 10 años las SU sólo son útiles en un 30 % de los pacientes.

ACTITUD ANTE FRACASO A SULFUNILUREAS.

- Si existe hiperglucemia leve de ayuno, podemos mantener la SFO y añadir insulina nocturna. Estaría indicado en pacientes >35 años,

con <10-15 años de evolución, basal <250 mg/dl, peso normal o sobrepeso y buena reserva insulínica.

- Si existe hiperglucemia postprandial puede suspenderse la SFO e instaurar tratamiento con un secretagogo de acción rápida. Otra opción, aunque con menor eficacia en el momento actual sería asociar algún inhibidor de las alfa-glucosidasas
- En pacientes con sobrepeso, añadir metformina o tiazolidindiona
- **Si a pesar de estas modificaciones el paciente continua con HbA1c>7% en dos revisiones debe procederse a la insulinización** (excepto en pacientes con corta esperanza de vida y asintomáticos) Existen diferentes **pautas**, pero la más recomendada actualmente es comenzar con dos dosis de insulina bifásica (p.ej: 30:70), administrando 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena. Si la cena se hace tardíamente, se adelantará a la merienda la dosis nocturna.

FRACASO A BIGUANIDAS.

- Añadir secretagogo de acción rápida, SU, tiazolidindiona o inhibidor de alfa-glucosidasa
- Añadir insulina nocturna a dosis inicial de 0.2 UI/Kg o suspender biguanidas administrando insulina.

OPCIONES TERAPEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO COMBINADO

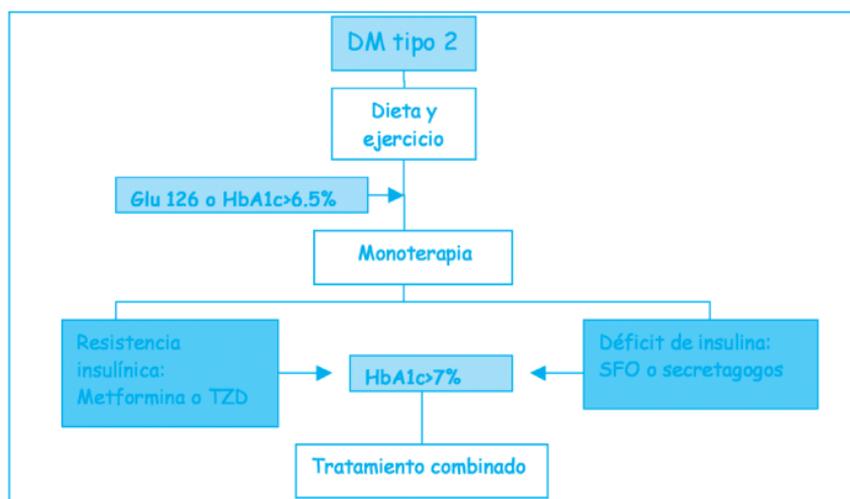
- Aprobadas por la FDA:
 - Sulfonilureas +Metformina
 - Sulfonilureas +Acarbosa
 - Sulfonilureas + Tiazolidindionas
 - Repaglinida/Nateglinida +Metformina
 - Tiazolidindionas+Insulina (no autorizada en Europa)
- Respaladas por ensayos clínicos:
 - Sulfonilureas o metformina +insulina nocturna
 - Tiazolidindionas+metformina

5. NUEVOS FÁRMACOS EN DESARROLLO.

- GLP-I: es una hormona peptídica gastrointestinal que se libera en respuesta a la hiperglucemia y se comporta como un potente secretagogo de insulina. Necesita administración subcutánea (corta vida media) y aumenta PA

- Pramlintide:análogo de amilina que retrasa el vaciamiento gástrico y disminuye la secreción de glucagon
- Acipimox
- Somatostatina y análogos (octreotide): efecto antagonista sobre hormonas contraregulatoras
- IGF-I, para situaciones de resistencia insulínica (acelera la progresión de la retinopatía y neuropatía establecidas.)

ALGORITMO TERAPEUTICO EN LA DM TIPO 2



TRATAMIENTO: Insulina.

Martín I., Valero MA.

1. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO INSULÍNICO.

- DM tipo 1
- Pacientes con DM tipo 2 que a pesar de un correcto cumplimiento dietético y de tratamiento con dosis máxima de HGO, presentan en dos revisiones HbA1c > 7%.
- Cetoacidosis diabética o descompensación hiperosmolar
- Diabetes gestacional, cuando fracasa la dieta. También durante la lactancia.
- Insuficiencia renal o hepática severa.
- DM tipo 2 en situaciones de estrés: infección, traumatismo, cirugía, tto corticoideo...
- Diabetes secundaria a patología pancreática

TIPOS DE INSULINA. FARMACOCINÉTICA				
Insulina	Nombre comercial	Inicio de acción	Pico de acción	Duración
Análogo Aspart, Lispro	NovoRapid® FlexPen® Humalog®	5-10 min.	30 min - 2 horas.	<3 horas.
Rápida.	Actrapid® Humulina® regular	30 min.	2-4 horas.	<6 horas.
Intermedia.	Insulatard® (1) Humulina® NPH	45-60 min.	4 - 8 horas.	12-14 horas.
Ultralenta	Lantus®(glargina) Detemir®(2)	2-3 horas.	No pico max.	<36 horas.

(1) Dispositivos comercializados: FlexPen®, InnoLet®. (2) Aún no comercializado en España

- **Insulinas bifásicas:** existen en el mercado distintos preparados premezclados con porcentajes fijos de:
 - Insulina rápida y NPH: proporciones de 30/70. (Mixtard® 30 y Humulina®)
 - Insulina lispro y NPL: 25/75 y 50/50 (Humalog® Mix 25, 50)
 - Insulina aspart y NPA: 30/70 (NovoMix® 30 FlexPen®)

2. CÁLCULO DE LA DOSIS.

- En el paso de HGO a insulina se suele comenzar con 0.2-0.3U/kg/día. En algunos casos se requieren 0.5U/kg/día. **Es recomendable, en la mayoría de los casos, insulinar con una insulina bifásica**

- Si la pauta es en dos dosis se suele dividir la dosis total en 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena
- Pautas de insulinoterapia intensiva:

PAUTA INTENSIVA EN TRES DOSIS			
30' ANTES DESAYUNO	30' ANTES COMIDA	30' ANTES CENA	3 DOSIS
R	R	R+NPH	Cuando desayuno, comida y cena están lo suficientemente juntos (<5-6h) para ser cubiertos sólo con rápida.
R	R+NPH	R+NPH	Cuando la comida y la cena están muy separadas.
R+NPH	R	R+NPH	Cuando el desayuno y la comida están muy separada.
R+NPH	R+NPH	R+NPH	Cuando el desayuno, comida y cena están muy separados.
*AoL+NPH	Ao L	Ao L+NPH	Cuando desayuno, comida y cena están muy juntos.
*AoL+NPH	Ao L+NPH	AoL+NPH	Cuando el desayuno y la cena están muy separadas.

R: Rápida, NPH: Intermedia, A: aspárt, L: Lispro,

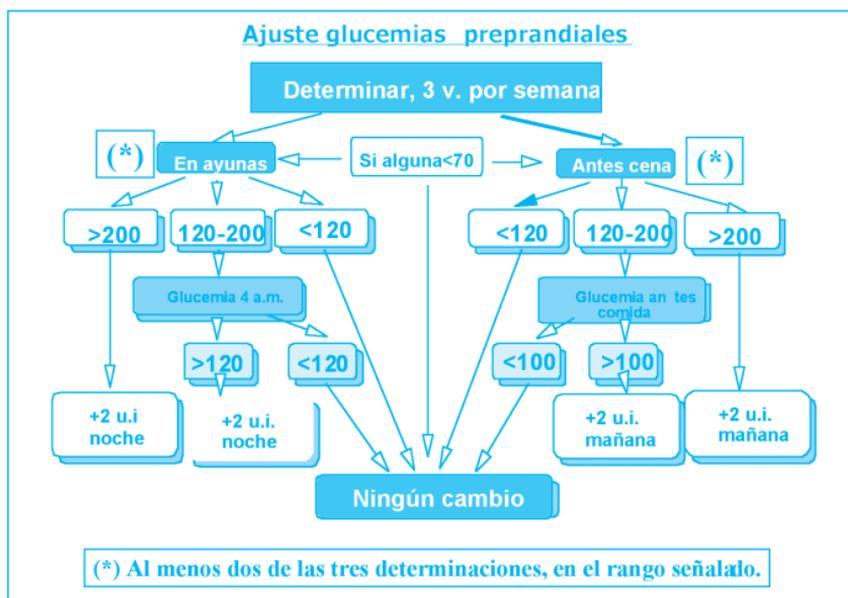
* Las ultrarrápidas deben ser administradas inmediatamente antes de las comidas

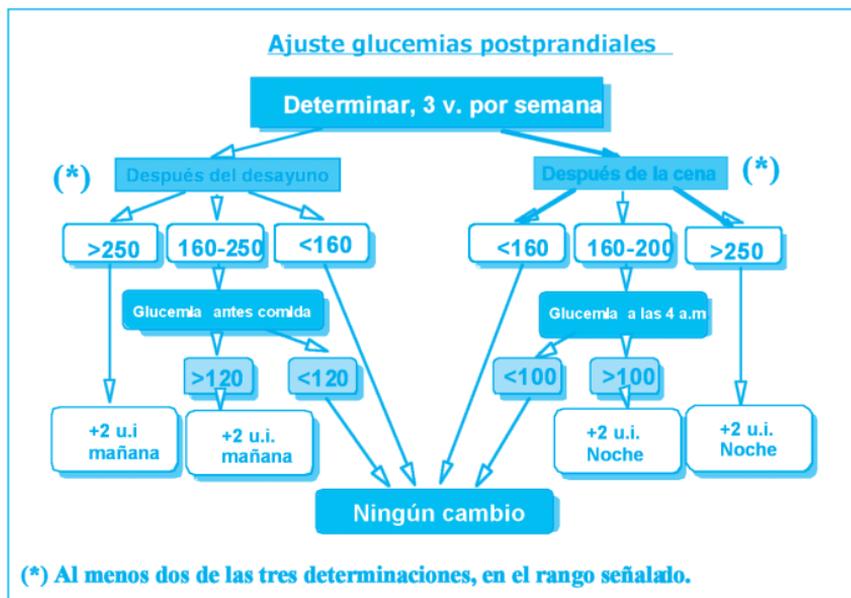
- Utilización de cuatro dosis. Si a pesar de las pautas anteriores existe hiperglucemia basal, pasaremos la insulina intermedia a las 00.00 h (inyección en región glútea). Esta pauta puede evitar también la hipoglucemia de las 3.00 h.
- Antes de modificar la pauta habrá que descartar alteraciones dietéticas y/o del ejercicio y/o estrés y observar la tendencia (no los datos puntuales).
- Algunos desajustes se corrigen fácilmente modificando el horario de la inyección.
- No es conveniente modificar en una sólo visita la dosis de varias inyecciones.
- Insulinorresistencia (necesidad > 200 UI o > 1.5 UI/kg/día).

3. FACTORES QUE MODIFICAN LA ABSORCIÓN.

- Zona anatómica de inyección: máxima velocidad de absorción en el abdomen y mínima en muslo o nalga. Descartar siempre zonas de lipodistrofia
- Ejercicio en la zona de inyección: aumenta la velocidad de absorción
- Flujo sanguíneo subcutáneo: la absorción es más rápida con el masaje, ducha, baño
- Dosis: absorción más lenta cuanto mayor sea el volumen
- Profundidad de la inyección: mayor velocidad a mayor profundidad
- Anticuerpos antiinsulina

ALGORITMOS PRÁCTICOS DE MANEJO





4. PROTOCOLO TERAPEUTICO DEL PACIENTE DIABÉTICO SOMETIDO A CIRUGÍA

- **Evaluación preoperatoria:** antes de la intervención debe valorarse el tipo de diabetes, el grado de control metabólico previo, el tratamiento realizado y la existencia de complicaciones tardías

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO EN CIRUGÍA MENOR O ANTE TÉCNICA DIAGNOSTICA INVASIVA:

- Intervenir por la mañana, si es posible, estando en ayunas desde la noche anterior
- Determinar glucemia capilar antes de la intervención y cada 2-4 horas
- No administrar nada por vía oral antes de la IQ ni hasta que pruebe tolerancia
- Pauta de insulinoterapia:
 - Paciente en **tratamiento dietético o con HGO:**
 - No dar el HGO por la mañana (en caso de estar en tratamiento con metformina suspenderla 48 horas antes; si se ha utilizado contraste i.v. no reintroducirla hasta pasadas 48 horas)
 - Si necesitara insulina durante la cirugía hacerlo según la siguiente pauta:

Glucemia(mg/dl)	Insulina rápida
<200	Nada
200-250	4 U
250-300	6 U
>300	Cambiar a pauta i.v.

- Paciente en **tratamiento insulínico**:
 - Administrar la mitad de su dosis habitual de insulina intermedia (NPH)
 - Instaurar una perfusión de suero glucosado al 5% a pasar en 5 horas, realizando control de glucemia capilar cada 2 horas
 - Si glucemia < 80mg/dl: cambiar a suero glucosado al 10%
 - Si glucemia > 250mg/dl: añadir 6 U de insulina rápida en el suero

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO EN CIRUGÍA MAYOR

- Permanecer en **ayunas** desde la noche anterior a la cirugía, que deberá realizarse preferentemente por la mañana.
- El día de la intervención quirúrgica **suprimir el HGO o insulina habitual**, aunque la intervención se realice por la tarde. Antes de la cirugía hacer glucemia y potasio en sangre.
- Durante la cirugía y las primeras horas de postoperatorio el control de glucemia capilar debe realizarse cada hora, y posteriormente cada 2-4 horas, hasta estabilización de la glucemia.
- Desde primera hora de la mañana, administrar de forma simultánea (en Y) una solución de 500ml de SS al 0,9% con 50U de insulina rápida y 500ml de SG al 5% (en caso de ser cardiópata al 10%), con bomba de infusión, según el siguiente ritmo:

Glucemia (mg/dl)	SS +Insulina	SG al 5%	SG al 10%
<70	5 ml/hora	150 ml/hora	75 ml/hora
71-100	10	125	“
101-150	15	100	“
151-200	20	“	“
201-250	30	“	“
251-300	40	75	“
>300	60	50	50

- Mantener esta pauta hasta que el paciente tolere alimentos. Reanudar entonces el HGO o su insulina s.c. habitual. **No suspender la infusión i.v. de insulina hasta 2 horas después de la primera dosis de insulina s.c.**

5. OBJETIVOS DE CONTROL.

HbA1c	< 7%
Glucemia preprandial	90-130 mg/dl
Glucemia postprandial	< 180 mg/dl
Presión arterial	< 130/80 mmHg
LDL-colesterol	< 100 mg/dl
HDL-colesterol (1)	> 40 mg/dl
Triglicéridos (2)	< 150 mg/dl

Adaptado de American Diabetes Association (ADA); Diabetes Care 26 (Suppl 1),2003

1. En las mujeres debe incrementarse este objetivo en 10mg/dl

2. NCEP/ATPIII establece que en caso de triglicéridos >200mg/dl debe emplearse el HDL-col. El objetivo es <130mg/dl

**Estos objetivos deben ser siempre adaptados a la situación del paciente*

CONTROL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

Hipertensión arterial:

- Objetivo: **PA < 130/80mmHg**
- Screening: medir siempre la PA en todas las visitas (incluyendo la ortostática para descartar neuropatía autonómica); en caso de ser \geq 130/80mmHg siempre debe confirmarse con una segunda determinación en un día diferente.
- Tratamiento:
 - Pacientes con una PAS entre 130-139mmHg o PAD: 80-89mmHg deben iniciar tto no farmacológico durante un periodo de 3 meses. En caso de no alcanzar los objetivos de control deben instaurarse tto farmacológico.
 - Pacientes con $PA \geq 140/90$ mmHg deben comenzar tto farmacológico (siempre asociado a modificación de los hábitos de vida)
 - Puede comenzarse tto con IECAs, β -bloqueantes o diuréticos. Si los IECAs no son tolerados pueden cambiarse por ARA-II. Especificaciones:
 - En pacientes con DM tipo 1, con/sin HTA, con microalbuminuria, los IECAs frenan la progresión a nefropatía.

- En pacientes con DM tipo 2, HTA y microalbuminuria los IECAs y ARAII frenan la progresión a macroalbuminuria. En caso de macroalbuminuria, nefropatía o insuficiencia renal los ARAII están claramente indicados.
- En pacientes > 55 años, con/sin HTA, pero con otro factor de riesgo CV, se recomienda el empleo de IECAs, si no existe contraindicación.
- En pacientes con IAM la asociación de β -bloqueantes reduce la mortalidad.
- Monitorizar niveles de potasio y función renal en pacientes en tto con IECAs o ARAII.

Dislipemia

- Objetivo: **LDL-colesterol <100mg/dl; triglicéridos <150mg/dl y HDL-colesterol>40mg/dl (50mg/dl en las mujeres)**
- Tratamiento:
 - Inicialmente: modificación de los hábitos dietéticos (reducir ingesta de grasas saturadas y colesterol) y estilo de vida (práctica de ejercicio físico regular). En caso de no alcanzar objetivos instaurar tratamiento farmacológico.
 - Las estatinas son indicadas como primera línea de tratamiento para reducir el LDL-colesterol
 - El tto con fibratos en pacientes con HDL bajo reduce el número de eventos cardiovasculares. Están indicados como primera línea de tratamiento en la hipertrigliceridemia

Indicaciones de tratamiento con aspirina (75-325mg/día):

- Adultos con DM y afectación macrovascular (prevención secundaria)
- Prevención primaria en pacientes ≥ 40 años con DM y al menos otro FR cardiovascular (valorar su uso en pacientes entre 30-40 años)
- No administrar en <21 años por riesgo de Sd. de Reye ni en caso de contraindicación para el empleo de AAS

SEGUIMIENTO:

- **Autoanálisis:** se aconseja la realización de un **perfil completo** (6 puntos: antes y 2 horas después de desayuno, comida y cena) al menos una vez al mes. En caso de debut o mal control metabólico se aconseja realizarlo semanalmente. Una autodeterminación debe

ser realizada siempre que el paciente se encuentre mal para detección de hipo/hiperglucemia. En caso de glucemias >360mg/dl deben analizarse cuerpos cetónicos en orina

Contenido de las visitas de control.

Anamnesis:

- Antecedentes patológicos personales (sólo preguntar en la 1ª revisión).
- Antecedentes familiares, especialmente factores de riesgo cardiovascular (sólo en revisiones anuales).
- Síntomas de complicaciones crónicas.
- Síntomas de hipoglucemia, síndrome cardinal, genitourinarias y otras incidencias desde la última revisión.
- Análisis del cuaderno de autocontrol. Refuerzo de educación diabetológica.

Exploración.

- En la visita inicial y anualmente: exploración general, incluyendo peso, BMI y PA. Hay que tener especial atención en los pies (pulsos, lesiones), ROT y sensibilidad vibratoria, boca, zonas de inyección insulínica, auscultación cardíaca y carotídea y fondo de ojo.
- En cada revisión evaluaremos el peso, BMI, presión arterial y realizaremos exploración guiada por la sintomatología.

Exploraciones complementarias.

- Inicial y anual: Hb A1c, creatinina, glucosa, transaminasas, lipidograma, TSH, aclaramiento de creatinina, microalbuminuria, EKG.
- Revisiones: Hb A1c, creatinina, glucosa, transaminasas.

Perioidicidad.

- DM 1: Trimestralmente si presenta buen control.
- DM 2: Semestralmente si presenta buen control.

DIABETES GESTACIONAL

Álvarez F., García G.

1. CONCEPTO.

- La diabetes gestacional complica un 2-5% de las gestaciones. Se define como aquella intolerancia a los hidratos de carbono que es identificada por primera vez durante la gestación. Normalmente se diagnostica en el segundo trimestre, que es cuando aumenta la resistencia insulínica materna.
- Los principales factores de riesgo que se han implicado en el desarrollo de diabetes gestacional son:
 - Historia familiar de diabetes.
 - Diabetes gestacional previa.
 - Historia obstétrica con macrosomias fetales, malformaciones fetales, polihidramnios, abortos de repetición, prematuridad, o mortalidad perinatal previa.
 - Obesidad.
 - Edad superior a 25-30 años (antes de los 20 años: prevalencia de 0,5%, entre los 25 y 30 años: prevalencia del 2% y por encima de los 35 años alcanza el 4%).
 - HTA.
 - Grupo étnico de alto riesgo: afroamericanas, asiáticas, indias americanas.
 - Hábito tabáquico.
- No obstante, un 50% de las diabéticas gestacionales no tienen factores de riesgo conocidos.

2. DIAGNOSTICO.

- Una de las estrategias diagnósticas más admitida hasta el presente se basa en las recomendaciones del *IV Workshop Internacional sobre Diabetes Gestacional* celebrado en 1998.

TEST DE SCREENING: TEST DE O'SULLIVAN:

ADA (2003) y IV International Workshop:

- Se debe realizar una valoración del riesgo de desarrollar diabetes gestacional al inicio del embarazo.
- Realizar SOG 50 gr en el primer trimestre en pacientes de alto riesgo (obesidad, antecedentes de diabetes gestacional, historia familiar de diabetes mellitus, grupo étnico de alto riesgo)

- Se administran 50 g glucosa oral y se determina la glucemia plasmática a la hora, sin tener en cuenta la existencia de ayuno previo o no. Se considera positivo si dicha glucemia es superior a 140 mg/dl.
- Si es negativo pero existen factores de riesgo, se repite el test en la 24-28 semana.
- En estos pacientes de alto riesgo, se podría omitir el test de despistaje y hacer directamente un test diagnóstico en el primer trimestre con una SOG con 75 ó 100 grs.
- En pacientes con bajo riesgo (edad < 25 años, IMC normal, no antecedentes de DG ni DM familiar, grupo étnico de bajo riesgo), no es necesario realizar ningún test.
- En pacientes con riesgo moderado hacer el test entre la 24 y 28 semana.

OMS (1998)

- No se debe realizar test de despistaje en ningún caso.

DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL:

ADA (2003) Y IV INTERNATIONAL WORKSHOP:

- Se realiza a toda gestante con un test de screening positivo o en el primer trimestre en pacientes de alto riesgo. Son necesarios 3 días previos de dieta con más de 150 gramos de carbohidratos y un ayuno previo de 8-14 horas. Se puede realizar mediante SOG de 100 grs de glucosa, considerando positivo el test si 2 o más valores de glucemia superan los propuestos por Carpenter y Coustan en 1982 (basal 95, 1h: 180, 2h: 155, 3h: 140 mg/dL) o del *National Diabetes Data Group* en 1979 (basal 105, 1h: 190, 2h: 165, 3h: 145 mg/dL). También se puede realizar con una SOG de 75 grs, considerando positivo el test si 2 o más valores de glucemia superan: basal: 95, 1h:180 y 2 horas 155 mg/dL.
- Se diagnostica diabetes gestacional si la glucemia basal es superior a 140 mg/dl, sin necesidad de realizar sobrecarga.
- Si sólo un valor positivo en la sobrecarga, se repite posteriormente en el embarazo.

OMS (1998)

- Se realizará en el primer trimestre de la gestación en pacientes de alto riesgo (edad elevada, historia previa de intolerancia glucídica, antecedentes de macrosomía, obesidad, antecedentes familiares de DM, étnia de alto riesgo).
- Si no presentara factores de alto riesgo, se realizará en todas las gestantes entre la 24 y 28 semana.
- El test diagnóstico consiste en la realización de una SOG con 75 grs, considerando positivo si glucemia basal ≥ 126 o a las 2 horas ≥ 200 mg/dL.

62 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Entre 140-200 mg/dL a las 2 horas se diagnostica de intolerancia a los hidratos de carbono.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE DIABETES GESTACIONAL			
	GESTANTES EXAMINADAS	SCREENING	DIAGNÓSTICO
OMS	Selectivo: 1 ^{er} trim Universal 24-28 se.	No necesario	SOG (75 g): basal > 126. 2h: > 200. Intolerancia si 140-200 a las 2h
IV-WS/ ADA-2003	Selectivo. Alto riesgo 1 ^{er} trim. Medio: 24-28 sem	No necesario si bajo riesgo	SOG (75 g): 95, 180, 155 SOG (100 g) ¹ : 95, 180, 155, 140.

1 Criterios de Carpenter y Coustan, que tienen en cuenta la conversión de sangre total a plasma venoso en presencia de un Hto más bajo como el de la embarazada.

3. COMPLICACIONES.

- La principal complicación de la diabetes gestacional es la macrosomía fetal. Se define como peso al nacer por encima del percentil 90 para el sexo, la raza y la edad gestacional o bien un peso al nacer mayor de 4000 g. Son fetos con aumento de grasa abdominal, organomegalia que afecta fundamentalmente al hígado, bazo y corazón y maduración ósea acelerada. Tienen un riesgo alto de traumatismo en el parto por distocia de hombros, con riesgo de fractura de clavícula, parálisis de Erb's o del plexo braquial, cefalohematoma, hemorragia intracraneal, asfixia, etc..
- En la patogenia de la macrosomía se ha implicado el hiperinsulinismo fetal, según la hipótesis de Pedersen, según la cual, la glucosa atraviesa la barrera placentaria y estimula la producción de insulina por el páncreas fetal y la hiperplasia de la célula beta pancreática. La hiperinsulinemia fetal es responsable del excesivo crecimiento fetal, así como de posibles hipoglucemias neonatales debidas al cese del paso placentario de glucosa.

4. TRATAMIENTO.

- En los últimos quince años se ha demostrado de forma convincente que un estricto control metabólico de la gestante con diabetes es de gran importancia para la prevención de las complicaciones maternas y fetales. Los objetivos propuestos por el *IV Workshop Internacional sobre Diabetes Gestacional* son:
 - Glucemia preprandial <95 mg/dl.
 - Glucemia 1h postprandial <140 mg/dl.

- Glucemia 2h postprandial <120 mg/dl.
- HbA_{1c} <6,5%.
- Cetonuria negativa en ayunas.
- Para conseguir estos objetivos, es indispensable el autocontrol por parte de la paciente, el tratamiento dietético y en ocasiones farmacológico.

AUTOCONTROL.

- La madre con diabetes gestacional debe realizar controles de glucemia capilar tanto pre como postprandiales. Si la paciente está en tratamiento insulínico debe realizar alrededor de 4 controles/día (incluir siempre postprandiales). Si la paciente está en tratamiento dietético pueden realizarse los controles a días alternos. Es necesario descartar la existencia de cetonuria a diario, en ayunas por la mañana o si glucemia superior a 250 mg/dl.
- La determinación de glucosuria es poco útil en el embarazo porque se produce un aumento del filtrado glomerular y una disminución de la reabsorción tubular máxima de glucosa, por lo que cierto grado de glucosuria es normal.

DIETA.

- El embarazo normalmente plantea unas demandas adicionales de consumo de 300-400 Kcal/día por encima de las necesidades basales. No deben prescribirse dietas encaminadas a la reducción de peso durante el embarazo por el alto riesgo de provocar cetosis. Debe aconsejarse una dieta pobre en azúcares solubles a la gestante diabética.
- Las calorías a administrar dependerán del peso de la paciente previo a la gestación:
 - Si IMC < 18.5: 36-40 Kcal/kg/día
 - Si IMC entre 18.5-25: 30 kcal/Kg/día
 - Si IMC entre 25-40: 24 Kcal/Kg/día
 - Si IMC > 40: 12 Kcal/Kg/día
- La distribución de las calorías en hidratos de carbono, proteínas y grasas deben ser similares a los de la población general.
- Se recomienda entre 20-35 grs/día de fibra.
- Se deben administrar suplementos de hierro (30 mg/día) a partir de la 12 semana y de ácido fólico (400 mcg/día) preconcepcionalmente y en los 2 primeros meses de gestación.

INSULINA.

- Son criterios para la insulinización en la diabetes gestacional:
 - Glucemias por encima de los objetivos de control en 2 o más ocasiones en un intervalo de dos semanas.
 - Macrosomía fetal.
- No se recomienda el empleo de análogos de insulina de acción ultrarrápida, aunque tampoco ha sido demostrado un posible efecto teratogénico.
- Todas las sulfonilureas están contraindicadas durante el embarazo puesto que pasan la placenta e inducen hipersecreción de insulina, además de su posible efecto teratogénico, por lo que deben ser retirados antes de la concepción o tan pronto como se conozca ésta.
- No es segura la utilización de biguanidas ni acarbose dado que no existen estudios que apoyen su empleo.

5. PRONÓSTICO.

- En las pacientes con diabetes gestacional se aconseja hacer SOG con 75 g a los 3 meses del parto. Después se aconseja hacer SOG bianual.
- Siguiendo este procedimiento, un 5% de las pacientes son diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 2 en el postparto inmediato y 20% se diagnostican de intolerancia oral a carbohidratos.
- El riesgo anual de conversión a diabetes tipo 2 está entre un 2 y un 10%.
- Un nuevo embarazo aumenta tres veces el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en el futuro. El riesgo de recurrencia de diabetes gestacional en próximos embarazos supera el 30%.
- Por todo ello, es necesario dar consejos sobre dieta, ejercicio y control de factores de riesgo cardiovascular para prevenir o retrasar la aparición de diabetes en esta población de riesgo.

SECCIÓN II.
ENDOCRINOLOGÍA

Coordinador: César Varela da Costa

PATOLOGÍA HIPOFISARIA: Hipopituitarismo *Valero MA., Martín I.*

1. CAUSAS Y CLÍNICA.

- Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de la etiología, del tiempo de instauración, de la edad del paciente y de la hormona u hormonas deficitarias. En adultos la incidencia es de 10 casos/millón/año.

ETIOLOGÍA DEL HIPOPITUITARISMO	
IDIOPÁTICO O GENÉTICO	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit de hormona hipofisaria o hipotalámica liberadora. - Síntesis de hormonas anómalas.
ENF. INFECCIOSAS, GRANULOMATOSAS E INFILTRATIVAS	<ul style="list-style-type: none"> - Sarcoidosis, histiocitosis, tuberculosis. - Sífilis, micosis, bacterianas. - Hemocromatosis.
NECROSIS Y ALTERACIONES VASCULARES	<ul style="list-style-type: none"> - Necrosis postparto (s. Sheehan). - Enfermedad vascular (DM), aneurisma carótida interna. - Necrosis postraumática (TCE).
ENF. AUTOINMUNES	<ul style="list-style-type: none"> - Hipofisitis linfocitaria.
NEOPLASIAS	<ul style="list-style-type: none"> - Metástasis. - Tumores hipotalámicos (glioma, craneofaringioma). - Macroadenomas hipofisarios.
YATRÓGENAS	<ul style="list-style-type: none"> - Sección del tallo. - Radiación. - Hipofisectomía.

2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

- Es necesario realizar estudio oftalmológico y campimétrico completo, así como estudio de imagen (RM y TC).
- Desde el punto de vista funcional deben realizarse niveles basales hormonales (PRL, T4 libre, TSH, cortisol, LH, FSH, testosterona, estradiol) y pruebas dinámicas para valorar la reserva hipofisaria.

PRUEBAS DINÁMICAS PARA DÉFICIT HORMONALES.

Evaluación del déficit de GH.

- Aunque los niveles basales de IGF-1 pueden estar disminuidos en el déficit de GH, existen casos en los que estos pueden ser normales, por ello, es preciso realizar pruebas de estimulación.
- Para diagnosticar un déficit de GH aislado se necesitan al menos 2 de las siguientes pruebas que demuestren falta de respuesta adecuada (si es asociado a otro déficit basta una):
- Hipoglucemia insulínica con 0.1–0.15 UI/Kg para producir glucemia menor de 40 mg/dL (generalmente en 20-25 min). Se toman muestras para glucemia y GH (y cortisol) en tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 min. Una respuesta máxima de GH mayor de 7-10 ng/dL es la normal mediante RIA policlonal. En el déficit severo la respuesta es menor de 3 ng/dL. Los métodos modernos de detección de GH (IRMA, ICMA) detectan valores unas 2 o 3 veces menores que el RIA convencional.
- Infusión de arginina u ornitina con 0.5 gr/Kg, máximo 30 g en 30 min. Mismos tiempos y criterios que la hipoglucemia insulínica.
- Test de GRH: 1 µg/Kg en bolo IV, recogiendo muestras en tiempos 0, 30 y 60. Mismo criterio de pico de GH.

Evaluación del déficit de ACTH.

- Hipoglucemia insulínica con 0.05–0.1 UI/Kg para producir glucemia menor de 40 mg/dL (generalmente en 20-25 min). Se toman muestras para glucemia y cortisol en tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 min. Una respuesta máxima de cortisol mayor de 20 µg/dL es la normal.
- Test de ACTH con 250 µg IV, recogiendo muestras en tiempos 0, 30 y 60 para cortisol. Respuesta normal es un pico mayor de 20 µg/dL.

Evaluación del déficit de gonadotrofinas.

- En mujeres con reglas regulares se descarta, en varones con testosterona normal también se descarta y no hace falta determinar gonadotrofinas.
- Si no es así, se procede a la determinación basal de FSH y LH. En los casos de hipogonadismo hipogonadotropeo se puede realizar un test de GnRH cuando no exista desarrollo puberal o en casos de infertilidad. Se administran 100 µg IV. Se realizan determinaciones de LH y FSH en tiempos 0, 30, 60 y 90. La interpretación depende del caso (consultar tema de pubertad e hipogonadismo).

Evaluación del déficit de TSH.

- La determinación conjunta de TSH mediante ultrarradioinmunoanálisis de última generación y la T4L permite el diagnóstico.
- Para una valoración conjunta de la reserva de PRL y de TSH (y para el posible incremento que puede existir en la acromegalia) se administran 500 µg de TRH y se determinan TSH, PRL y GH en los tiempos 0, 30, 60 y 90. La TSH debe aumentar por encima de 6 µUI/mL en mujeres y varones menores de 40 años y más de 2 en varones mayores de 40.

Evaluación del déficit de PRL.

- Mediante un test de TRH. La respuesta normal varía dependiendo del sexo y de la edad (consultar las del laboratorio de referencia).

3. TRATAMIENTO.

REPOSICIÓN DE HORMONAS DE ÓRGANOS DIANA.

- *Hidrocortisona (Hidraltesona® comp 20 mg)*: 1 comp en desayuno y medio por la tarde (30 mg/d) o 1/2 comp en desayuno, cuarto en comida y cuarto en merienda (20 mg/d). *Prednisona (Dacortín®, Prednisona Alonga®, comp 5 mg)* 5 mg en noche en monodosis. *Dexametasona (Fortecortín®, comp 1mg)* en dosis de 0,5 mg/noche.
- *Levotiroxina (Levothroid® comp 50, 100 µg, Dexnor® comp 100, Eutirox® 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg)*: comenzar por 25-50 µg/d y aumentar hasta normalizar T4L.
- *Estrógenos conjugados (Equín® comp 0,623, Estraderm TTS®, 25, 50, 100, µUI, Absorlent® parche 50 µUI)* dosis diaria de 0,3-0,6 mg ininterrumpido o dos parches a la semana (comenzando por el de

50) asociando gestágenos en las mujeres con endometrio, como *acetato de medroxiprogesterona (Progevera®)*, comp 5 y 10 mg) 10 mg al día desde el día 14 del ciclo hasta el 22, momento en que se deja sin hormonas.

- *Ciclopentil-propionato de testosterona (Testex Leo Prolongatum® amp 100 y 250 mg)* dosis IM única de 100-250 mg cada 28 días inicialmente. Se puede aumentar cada 15 e incluso cada 10 días dependiendo de la respuesta. Más cómodo resulta la administración de testosterona en parche (*Androderm® 2,5 mg, 5 mg*). Se iniciará el tratamiento con el parche de 5 mg aplicado a las 22:00, y se ajustará la dosis, en función de los niveles de testosterona matutina. En pacientes no virilizados se puede empezar con un parche de 2,5 mg.

REPOSICIÓN DE HORMONAS HIPOFISARIAS.

- Se precisa en dos circunstancias: tratamiento con GH en los pacientes con déficit de hormona de crecimiento y gonadotrofinas para estimular la función gonadal en pacientes hipogonádicos que deseen fertilidad. Preparados:
- *Somatrofina 191aa (Norditropin®, Genotonorm®, Humatrope®)*: 0,18-0,3 mg/Kg/sem (0,5-1 UI/Kg/sem, 1mg = 3UI aprox) en niños; en adultos de 0,04 a 0,08 mg/Kg/sem (0,125-0,25 UI/Kg/sem). Mantener IGF-1 normal para sexo y edad.

DOSIS DE GH EN EL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO	
NIÑOS	De 0.18-0.3 mg/Kg/sem (0.5-1 UI/Kg/sem) en dosis diarias 6 o 7 días a la semana.
ADULTOS	De 0.04 a 0.08 mg/Kg/sem (0.125-0.25 UI/Kg/sem)

- *hCG, LH (hCG-Lepori®, amp 500, 1000, 2500, Physex® amp 500, 1500, 5000, Profasi®, amp 500, 1000, 2500, 10.000 UI)*: En esterilidad masculina se administran 500-2000 UI tres veces por semana IM. Tras mantener la testosterona estable unos 2-3 meses, se administra hMG 75 UI de manera concomitante para estimular la espermatogénesis, lo que ocurre en 6-12 meses.

70 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

- *hMG, FSH (hMG-Lepori[®], amp 75 UI, Neofertinom[®], amp 75):* En infertilidad femenina se administran inicialmente 75-150 UI diarios durante 10-18 días hasta alcanzar una respuesta estrogénica adecuada, después de un día de descanso se administra en una sola dosis 7500-10.000 UI de hCG. Se monitoriza la ovulación mediante ecografía abdominal y determinaciones hormonales, para evitar la ovulación múltiple (a pesar de ello en un 25% de los casos hay gestación múltiple).

PATOLOGÍA HIPOFISARIA:

Hiperprolactinemia

Valero MA., Botella JI.

1. CLÍNICA Y ETIOLOGÍA.

- Las manifestaciones de la hiperprolactinemia son básicamente la ginecomastia y el hipogonadismo en varones y la amenorrea y galactorrea en las mujeres, si bien esta última no está siempre presente, y suele predominar la oligomenorrea con o sin galactorrea. La hiperprolactinemia produce un hipogonadismo hipogonadotrofo, con las manifestaciones clínicas del mismo.
- La causa más frecuente de hiperprolactinemia son los fármacos (estrógenos, opiáceos, neurolépticos, depletores de neurotransmisores, etc.), pero es preciso descartar otras causas que afectan a la región hipotálamo-hipofisaria (sección del tallo hipofisario, tumores o lesiones infiltrativas o granulomatosas hipotalámicas, prolactinomas, adenomas no funcionantes que comprimen el tallo, etc.). En los casos de insuficiencia hepática o renal puede aumentar la prolactina, al igual que con el herpes zóster torácico y el estrés grave.
- Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios más frecuentes y representan un 60% de todos los funcionantes, en mujer un 90% son microadenomas y en varones un 60% macroadenomas.

2. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO Y DE IMAGEN.

- PRL basal: entre 50-100 $\mu\text{g/L}$ son típicos de causas secundarias, idiopática o algunos microprolactinomas; entre 150-250 sin embarazo característico del prolactinoma; >250 casi siempre macroprolactinoma.
- Test de embarazo: causa más frecuente de amenorrea secundaria.
- TSH, T4L: el hipotiroidismo primario aumenta la PRL.
- RM hipofisaria.
- Descartar fármacos en historia (causa más frecuente de hiperprolactinemia). Descartar hipopituitarismo si macroprolactinoma. Descartar MEN, acromegalia, s. Cushing, hiperandrogenismo, etc.

3. TRATAMIENTO: ACTITUD Y PREPARADOS.

- Macroprolactinoma: tratar siempre ya que en caso contrario su crecimiento puede comprometer estructuras vecinas. Comenzar con

tratamiento médico inicial con evaluación en 1-3 meses. Si fracasa, la cirugía transesfenoidal es de 2ª elección.

- Microprolactinoma: tratar en casos de hipogonadismo severo, deseo de fertilidad, alteración de la función sexual y en casos de galactorrea persistente y molesta: médico inicial. Quirúrgico si fracasa.
- Hiperprolactinemia idiopática: seguimiento o tratamiento médico.

PREPARADOS EN TRATAMIENTO MÉDICO.

- Los agonistas dopaminérgicos son los preparados utilizados para el tratamiento de la hiperprolactinemia. Reducen los niveles de prolactina y la masa tumoral en los pacientes con macroprolactinomas. Las alteraciones de los campos visuales mejoran con el tratamiento médico en el 90% de los pacientes.
- Bromocriptina (*Parlodel®*, comp 2,5 y 5 mg) es un derivado ergotamínico con efecto dopaminérgico. El tratamiento se inicia de forma progresiva (1,25 mg/noche) para reducir los efectos colaterales de náuseas, vómitos, fatiga, congestión nasal e hipotensión ortostática. Tomar la medicación con las comidas reduce esta sintomatología. Una vez que se ha conseguido la normoprolactinemia (dosis mantenimiento de 5 mg/d) cesa la galactorrea y los ciclos ovulatorios reaparecen, restaurándose la fertilidad y el riesgo de embarazo.
- Pergolide (*Pharken®* comp 0,05 mg): similar a la bromocriptina, pero más potente. Se administran dosis inferiores (0,05 - 1 mg/noche).
- Lisuride (*Dopergín®* comp 0,2 y 1 mg): similar a la bromocriptina. (0,4 - 2 mg/día en 3-4 dosis).
- Quinagolida (*Norprolac®* comp 25, 50 y 75 µg): tiene menos efectos secundarios que la bromocriptina y una eficacia mayor. Se comienza por 25 µg/d durante 3 días, luego 50 µg/d otros 3 días y la dosis de mantenimiento son 75 µg/d en toma única. Dosis máxima hasta 600 µg/d se han utilizado. Contola la hiperprolactinemia en 80-100% de microprolactinomas y 40-85% de macroprolactinomas. Reduce tamaño tumoral en más del 80% del volumen inicial en 20-25% de los prolactinomas.
- Cabergolina (*Dostinex®* comp 0,5 mg): menos efectos secundarios que la bromocriptina. Los prolactinomas resistentes a bromocriptina responden hasta en un 70% a cabergolina. Comenzar por 0'25

mg/sem/1ªsem, luego aumentar hasta 0'5/2v/sem de mantenimiento. Dosis máxima 3 mg/sem. Controla la hiperprolactinemia en 80-100% de microprolactinomas y 50-85% de macroprolactinomas. Reduce tamaño tumoral en más del 80% del volumen inicial en 40-50% de los prolactinomas. Es el preparado más eficaz en los macros.

4. SEGUIMIENTO.

EN LOS CASOS DE EMBARAZO	
SI SE DESEA EMBARAZO	Esperar 6 meses con bromocriptina y anticoncepción no hormonal.
SI YA EMBARAZO SIN EVIDENCIA DE TUMOR	Suspender la medicación y evaluación posterior clínica y campimétrica a los 2 meses. Si PRL>400 reiniciar tratamiento con bromocriptina.
SI YA EMBARAZO Y EVIDENCIA DE TUMOR	Mantener dosis mínimas de agonista y evaluar cada 2 meses (en principio sólo la bromocriptina está aprobada para su uso en el embarazo).

- Hiperprolactinemia idiopática o secundaria: controles anuales durante 5 años repitiendo la RM a los 5 años.
- Microprolactinoma: PRL basal cada 6 meses. Si es estable repetir la RM a los 5 años. Si existen cambios clínicos o bioquímicos repetir la RM.
- Macroprolactinoma: PRL y RM cada 3 meses el primer año. Luego dependiendo de respuesta inicial.

PATOLOGÍA HIPOFISARIA: Acromegalia *Valero MA., Botella JI.*

1. DIAGNÓSTICO.

- IGF-1 elevada (siguiendo tablas de edad y sexo).
- GH tras SOG > 1ng/ml con IRMA o > 2ng/ml con RIA.
- IGF-BP3 elevada (siguiendo tablas de edad y sexo)..
- Necesario realizar RM hipofisaria, pruebas para descartar hipopituitarismo y estudio con pruebas de estimulación con TRH y GnRH que podrían servir para el seguimiento, ya que la recidiva es mayor en los que muestran elevación de GH tras estos estímulos.

2. CRITERIOS DE CURACIÓN.

- Criterios bioquímicos que actualmente son:
 - GH <2 µg/L (ng/mL) 2h tras SOG con RIA (<1 con IRMA). El clásico había sido GH <5 µg/L basal tras la cirugía, en la mayoría de las series quirúrgicas.
 - IGF-1 normal para sexo y edad.
- Consiguiendo éstos se iguala la mortalidad a la población general (en la acromegalia aumentada sobre todo por alteraciones CV y tumores), aunque ésta es similar con GH <5 en algunas series. Además algunas variables dependientes de la actividad como la Lp(a) pueden no normalizarse totalmente con los criterios anteriores.

3. TRATAMIENTO.

CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL.

- Tratamiento de primera elección. En la mayoría de las series (algunas de hasta 115 pacientes):
 - Microadenomas: 88% remisión en 5 años.
 - Macroadenomas: 53% remisión en 5 años.
- El índice de recidivas en los curados es inferior al 6%, mientras que la tasa de complicaciones de la cirugía es inferior al 7% (diabetes insípida, SIADH, fístula de LCR, meningitis).

RADIOTERAPIA.

- La radioterapia constituye la segunda línea terapéutica en la acromegalia, sin embargo, series recientes apuntan a que no es tan eficaz como antes se pensaba. Los criterios de curación se alcanzan entre un 5 y un 40% de los pacientes que reciben radioterapia según las series.
- Las desventajas de un período largo de tiempo hasta conseguir el efecto (meses o años) y la alta incidencia de hipopituitarismo con el tiempo (hasta un 50%) hacen que muchos autores la aconsejen solamente en tumores grandes o invasivos que no puedan ser extirpados totalmente en la cirugía.
- Las nuevas técnicas de radioterapia hipofisaria (LINAC o “Gamma-Knife”) ofrecen buenas perspectivas para el control de la enfermedad, aunque todavía se precisan estudios a largo plazo.

ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA.

Características:

- En el tratamiento prequirúrgico consiguen una disminución del volumen tumoral mayor del 20 %, en un 30 % de los pacientes.
- Total de 40% disminuyen GH <2, 60% normalizan IGF-1.
- Efectos adversos: coledlitiasis, dolor abdominal, diarrea, malabsorción, náuseas.
- Indicaciones: de 2ª elección ante fracaso Qx o coadyuvante de Rx.
- Se debe realizar una ecografía abdominal, para valoración de coledlitiasis, antes de instaurar el tratamiento, y se repetirá de forma semestral.

Preparados:

- Octreótido (*Sandostatín*[®], amp 0'05. 0'1 y 1 mgr): Dosis habitual: 100-250 µg/tres dosis/d. Máximo de 1500 µg/d. Se aplica por vía subcutánea en dosis repetidas diariamente. Dada la posibilidad de análogos de liberación lenta, su uso ha quedado limitado a valorar la respuesta terapéutica antes de comenzar la administración de octreótido-LAR.
- Octreótido de liberación lenta (*Sandostatín LAR*[®] amp 10, 20, 30 mg) 20-30 mg/cada 28 días vía intramuscular profunda en dosis única.
- Lanreótido de liberación retardada (*Somatulina*[®] 30 mg): 30 mg/14d. Seguimiento con GH e IGF-1. Vía intramuscular profunda en dosis única. Se puede aumentar la frecuencia de administración en una inyección cada 10 días si no responden a la pauta anterior.
- Lanreotido de liberación retardada y administración subcutánea profunda (*Somatulina Autogel*[®] 60, 90 y 120 mg). Se administra en el

cuadrante superoexterno de la nalga, alternando cada mes. Ventajas sobre Somatulina®: mayor vida media, administración más sencilla y menos dolorosa. Paso de Somatulina® a Somatulina Autogel®: si se administraba Somatulina® cada 14, 10 o 7 días, se pondrá respectivamente 60, 90 o 120 mg de Somatulina Autogel® cada 28 días.

- Análogos en desarrollo: SOM-230, BIM-23A387, RC-160 presentan distintas afinidades por subtipos de receptores de somatostatina y podrían ofrecer ventajas sobre los actuales.
- Lo análogos de la somatostatina tienen efecto aditivo con las agonistas dopaminérgicos.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS.

- Bromocriptina (a dosis de hasta 30 mg/d): sólo 10% con IGF-1 normal.
- Cabergolina y quinagolida: superiores.
- Indicaciones: fracaso de los anteriores. Dar en combinación con análogos de somatostatina. Se ha demostrado efecto aditivo dosis dependiente incluso en placas de cultivos celulares.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GH.

- Pegvisomant (Somavert®). Se administra en inyecciones subcutáneas diarias y es una opción en acromegalia no controlada con análogos de somatostatina.

4. SEGUIMIENTO.

- Determinación de IGF-1 y GH unas 4 semanas tras la cirugía.
- RM 1 año tras la cirugía.
- Pacientes con fracaso quirúrgico: iniciar tto médico. Si se mantiene GH suprimida pero IGF-1 elevada, realizar un intento de 6 meses con tto médico.

PATOLOGÍA HIPOFISARIA: Adenomas hipofisarios

Valero MA., Botella JI.

1. INTRODUCCIÓN.

- El diagnóstico y tratamiento de los adenomas hipofisarios ha avanzado mucho en los últimos años, debido al progreso en las técnicas diagnósticas de imagen, en las determinaciones hormonales y en la aparición de nuevos fármacos.
- Los adenomas hipofisarios más frecuentes son los productores de prolactina, en segundo lugar los de GH y en tercer lugar los combinados de GH y prolactina. Los tumores no funcionantes representan en las series modernas tan sólo un 10-20%. Muchos de los que se creían no funcionantes son en realidad productores de glicoproteínas (LH, FSH, subunidad alfa) sin expresión clínica.
- Los productores de TSH son raros y su diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas. Se caracteriza por la presencia de tumor en la RM y cociente a-subunidad/TSH elevado.

2. ADENOMAS NO FUNCIONANTES.

- La mayoría son macroadenomas y deben diferenciarse de otras lesiones selares y supraselares (quistes, craneofaringiomas, metástasis, gliomas, etc.). La presencia de diabetes insípida es poco frecuente en los casos de macroadenoma no funcionante y su presencia debe hacernos pensar en una lesión no hipofisaria. Pueden producir hiperprolactinemia leve por compresión del tallo hipofisario.
- El tratamiento consiste en la cirugía transesfenoidal de primera elección con radioterapia postquirúrgica en el caso de persistencia de restos. La tasa de recidiva tras la cirugía puede ser de hasta un 16%. El tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos o análogos de la somatostatina no es muy eficaz, encontrándose tan sólo leve disminución del tamaño, y con gran variación interindividual.
- Los incidentalomas hipofisarios se definen como microadenomas no funcionantes y el manejo es controvertido, aunque se admite una actitud conservadora con seguimiento mediante RM seriadas. Pueden aparecer entre un 10 y un 20% de la población general.

PATOLOGÍA HIPOFISARIA: Diabetes insípida. *Valero MA., Botella JI.*

1. CLASIFICACIÓN.

- Hipernatremia esencial: disminución de la secreción de AVP que refleja alteración de la función del osmorreceptor. Se puede asociar a patología del SNC. Sus características son: euvolemia, función renal normal, disminución de la sed y respuesta normal a AVP.
- Diabetes insípida central (DIC) adquirida idiopática 30%, tumoral 25%, postneurocirugía 20%, traumatismo 18%.
- Diabetes insípida central hereditaria: autosómica dominante (generalmente no presente en el nacimiento), autosómica recesiva (s. Wölfram o DIDMOAD).
- Diabetes insípida nefrogénica (DIN) adquirida: litio, demeclociclina, metoxifluorano, exceso de mineralcorticoides, hipopotasemia, hipercalcemia, embarazo, diuresis osmótica.
- Diabetes insípida nefrogénica hereditaria: ligada al X (alteración del receptor V2), autosómica recesiva (alteración de aquaporina-2).

2. DIAGNÓSTICO.

- Poliuria (>3 l/d, >125 ml/h), sed y polidipsia (si no hay alteración del centro de la sed) de comienzo brusco, nicturia, orina hipotónica (densidad <1005, osm <200 mmol/Kg), osm plasmática >287 y Na elevado.
- Si se parte de osm-plasm >295 con osm-orina <300: inyectar 1-2 µgr de desmopresina (DDAVP) sc. Si osm-orina aumenta >150% es una DIC completa, si es <50% (no responde) es una DIN.
- Test de deshidratación (de Miller): Util en los casos de diagnóstico diferencial en los pacientes no deshidratados. Se realiza mediante abstinencia de ingesta hídrica desde las 12 de la madrugada hasta las 8h de la mañana siguiente. Si la poliuria es muy intensa se puede acortar el período de deshidratación empezando a mitad de la madrugada. A partir de las 8h, tras vaciar la vejiga el paciente, se determinan la osmolaridad plasmática y urinaria y el peso del paciente cada hora. Tras dos osmolaridades urinarias que varíen en menos de 30 mosmol/Kg (plateau) o cuando se pierde un 5% del peso corporal con osm-plasm >295, se inyectan 1-2 µg DDAVP sc. y se mide la osm urinaria a los 60 min:

INTERPRETACION DEL TEST DE MILLER	
NORMAL	Osm-orina aumenta de 2 a 4 veces tras la DH, tras AVP eleva <9%.
POLIDIPSIA PRIMARIA	Tarda más en hacer plateau, osm-orina y plasma tienden a normalizarse y tras la DDAVP la osm-orina se eleva <9%.
DIC COMPLETA	Osm-orina se eleva >30-50% tras la DDAVP.
DIC PARCIAL	Osm-orina se eleva >10% tras la DDAVP.
DI NEFROGÉNICA	Osm-orina se eleva <9% tras la DDAVP

- Niveles de AVP: generalmente no necesarios.
- TAC o RM craneal.

3. TRATAMIENTO.

PÉRDIDA DE AGUA AGUDA.

- Los pacientes hipotensos o con sintomatología severa del SNC precisan SS 0,9% IV. Si no utilizar soluciones hipotónicas (hiposalino o SG).
- Calcular el déficit de agua como: Def H₂O = 0'6 x peso premórbido x (1- [140/Na-plasm]). Corregir lento, en 48-72h.
- Disminuir la Osm-plasm 1-2 mosm/Kg/h hasta conseguir Osm-plasm 330 o disminuir el Na 1 mmol/L/h hasta un Na de 160, nunca más de 12 mmol/L/24h.
- Si el paciente está todavía con síntomas severo hay que disminuir más en Na pero nunca por debajo de 150 mmol/L.

TRATAMIENTO CRÓNICO DIC.

- Clorpropamida (*Diabinese*[®]): la hipoglucemia limita su acción. Puede ser útil en DIC parcial.
- Desmopresina o DDAVP (*Desmopresina Mede*[®] 0'1 mg/mL EFG). Administrar dosis total diaria de 10-40 µgr/d en una o dos dosis. Preparación para inyección SC o IV (*Minurín*[®] amp con 4 µg/mL). Administrar 2-4 µg/d en una o dos dosis al día. Si se utiliza una dosis única, se administrará nocturna. Descansar un día a la semana. Efectos secundarios: cefalea, congestión e irritación nasal, náuseas y dolor abdominal.

TRATAMIENTO CRÓNICO DIN.

- Intentar respuesta a DDAVP (es raro).
- Tiacidas y otros diuréticos: Hidroclorotiacida (*Hidrosaluretil*[®]) 50-100mg/día. Amiloride (asociación con la anterior = *Ameride*[®]) 5-20 mg/d.
- Hay que evitar el consumo de líquido excesivo, en los pacientes en tratamiento antidiurético, por el peligro de ocasionar una intoxicación acuosa.
- Los AINEs como tratamiento coadyuvante en DIN. Indometacina (*Inacid*[®] 100-150 mg/d).

PATOLOGÍA HIPOFISARIA: Secreción inadecuada de vasopresina.

Valero MA, Botella JI.

1. ETIOLOGÍA.

- Tumores: el más frecuente el microcítico de pulmón.
- Patología pulmonar no tumoral: TB, absceso, empiema, EPOC, etc.
- Patología SNC: encefalitis, absceso, meningitis, etc.
- Drogas: vincristina, vinblastina, clorofibrato, carbamacepima, clorpopamida, ciclofosfamida, tricíclicos, nicotina, opiáceos, etc.
- Hipotiroidismo.
- Ventilación mecánica.

2. DIAGNÓSTICO.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPONATREMIA			
OSMOL-P	ESTADO	NA-O<20MMOL/L	NA-O>40MMOL/L
ELEVADA	Hiperosmolar	Hiperglucemia, manitol	
NORMAL	Pseudohiponatremia	Hiperlipemia, hiperproteinemia	
DISMINUIDA	Hipovolemia	Pérdida digestiva Tercer espacio. Diurético previo	Diuréticos Addison Pierde sal cerebral Pierde sal renal
	Euvolemia	Hipotiroidismo. SIADH y restriccc H ₂ O	SIADH Hipopituitarismo
	Hipervolemia	Cirrosis, ICC Polidipsia 1 ^a	IRC, s. nefrótico ICC y diuréticos

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA SIADH:

- Esenciales:
 - Hiponatremia con osmolaridad plasmática <270.
 - Concentración urinaria inadecuada con osm-o >100 mosm/Kg.
 - Paciente sin edemas, sin hipotensión ortostática.
 - Na urinario >40 meq/l con ingesta salina e hídrica normal.
 - Descartar hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal siempre.
- Complementarios:
 - Test de sobrecarga hídrica (administrar 20 ml/Kg midiendo osm plasma y orina cada 30 min durante 4 horas) con excreción

menor del 90% del agua administrada a las 4h e incapacidad para reducir la osm-orina <100 mosm/Kg. (prueba contraindicada en hipoNa <125).

- Niveles de AVP plasmática inapropiadamente elevados para la osm del plasma.

3. TRATAMIENTO.

HIPONATREMIA GRAVE (<125) O ALTERACIÓN DEL SNC.

- Salino hipertónico en bomba de perfusión: corregir el Na 1-2 mmol/L/h en sintomáticos y 0'3 mmol/L/h en asintomáticos con límite máximo de 8 mmol/L/24h.
- No más rápido para evitar mielinólisis pontina (locked in syndrome).
- Calcular el Na total a corregir = $(\text{Na deseado} - \text{Na real}) \times 0'6 \times \text{peso}$. Recordar que SS 3% tiene 513 mmol/L ClNa, SS 20% tiene 3400 mmol/L ClNa.

HIPONATREMIA CRÓNICA.

- Etiológico.
- Restricción hídrica 800-1000 mL/d.
- Litio (*Plenur*[®]): 1 comp = 400 mg. Dosis entre 800 – 1800 mg/d. La dieta hiposódica aumenta su toxicidad.
- Demeclociclina (no comercializado en España): Dosis entre 600 y 1200 mg/d.

PATOLOGÍA DEL CRECIMIENTO Y DE LAS GÓNADAS: Hipocrecimientos

Sánchez A., Luque-Ramírez M

1. EVALUACIÓN CLÍNICA Y AUXOLÓGICA:

- Considerar talla baja a estudio si $<P3$ o $-2DS$ para edad y sexo o velocidad de crecimiento (VC) $<P5$ para edad y sexo (mínimo 6 meses)
- Antecedentes familiares (talla baja familiar, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo). Indicación de estudio genético (5-30% de los déficit de GH tienen familiar de primer grado afecto)
- Antecedentes personales: Incidencias durante el embarazo, fármacos, tóxicos, virus. Parto traumático, CIR. Retraso psicomotor. Alimentación. Enfermedades tratamientos previos (esteroides, QT, RT)
- Presencia de rasgos dismórficos y microcefalia se asocian con alt cromosómicas (Turner, Down), Smes.dismórficos no cromosómicos (Russell-Silver, Noonan), CIR por restricción intrauterina (tabaco, alcohol, preeclampsia, infecciones maternas)
- Con obesidad: Cushing, déficit de GH, hipotiroidismo
- Con bajo peso: malnutrición primaria o secundaria a enf. Sistémicas (anorexia, malabsorción, diarrea, aumento del gasto energético). Descartar celiacía, alergias alimentarias, enf.inflamatoria intestinal, cardiopatías, enf.pulmonares (fibrosis quística, asma). IRC, VIH.
- Lo más útil para valorar hipocrecimiento son los datos auxológicos: curva ponderoestatural (percentiles y DS), velocidad de crecimiento(VC). Edad ósea (Eo), edad talla (Et), edad cronológica(Ec). Predicción de talla adulta para potencial genético (talla media parental ajustada por sexo). Predicción de talla adulta para edad ósea.

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Hemograma, bioquímica con iones (Na,K,Ca,P), orina con densidad, VSG: excluir enf.sistémicas (raquitismo, malnutrición, tubulopatías, IRC, DM mal controlada, diabetes insípida, enf.hematológicas, Crohn, conectivopatías)
- Endocrinopatías: TSH, T4L,CLU 24h
- Celiacía: Ac antigliadina y antiendomiso, si positivos: biopsia intestinal si procede.

- Cariotipo: sospecha de Turner
- Rx muñeca izq (o del pie si < 2años): Edad ósea (Eo) retrasada en hipotiroidismo, déficit de GH, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, hipogonadismos.

3. DÉFICIT DE GH:

- **Congénito:** sospechar si hipoglucemia, ictericia prolongada, micropene, criptorquidia, parto traumático con presentación de nalgas. Sufrimiento fetal. Asocia otros déficit hipofisarios (TSH, ACTH, gonadotropinas) Crecimiento postnatal anormal, retraso en los primeros meses de vida. VC -(3-4) DS. Eo y Et muy retrasadas respecto Ec.
- **Adquirido:** retraso de talla severo, nariz chata, frente plana, cara de muñeco, voz y distribución de la grasa infantil, aumento del ratio peso/talla, pene pequeño.
- **Screening:** IGF1 e IGFBP3 bajos (valores estables 24h. IGF1 baja en malnutrición, insensibilidad a la GH, IRC, DM, hipotiroidismo, edades muy tempranas. IGFBP3 se afecta menos por edad y nutrición)
- Sospecha de disfunción neurosecretora: Secreción integrada de GH en 24h
- **Test de estímulo de GH** (punto de corte normal > 10µg/L). Debe tener 2 test patológicos para diagnóstico. Si coexiste hipotiroidismo, sustituir primero, ya que da falsos positivos en test:
 - Estímulos fisiológicos: sueño, ayuno, ejercicio intenso durante 15 min.
 - Estímulos farmacológicos:
 - Propanolol (potenciar test de ejercicio)
 - L-DOPA: VO, 125mg hasta 15 kg, 250mg hasta 35kg y 500mg si >35kg.
 - Arginina: 0.5mg/ kg hasta un máx. de 30mg. Infusión iv en 30min. Extraer GH a 0, 30, 60, 90, 120min
 - GHRH: 100µg IV en bolo. GH a 0, 30, 60, 90, 120. asociado con arginina resulta tan sensible como HGI
 - Clonidina: VO 0.10-0.15 mg/ m2
 - Glucagón: 1mg IM, medir glucosa y GH a 0, 90, 120, 150, 180min
 - Hipoglucemia insulínica (HGI): 0.075-0.1 UI/kg/ iv. En 30-40 min baja la glucemia < 40mg/dL o 50% de basal. Muestras de glucosa y GH a 0, 15, 30, 60, 90, 120min

- **RMN hipotálamo-hipofisaria:** tumores, displasia septo-óptica, neurohipófisis ectópica, agenesia del tallo, hipoplasia adenohipofisaria... Si existe alteración morfológica o historia de RT craneal se debe reevaluar la aparición de nuevos déficit hormonales en el seguimiento posterior
- **Estudio genético:** Pronóstico clínico, asociación de otros déficit hormonales, consejo genético, cosanguinidad.
 - Déficit aislado de GH- **IA:**(AR) Ausencia total GH endógena.
Gen GH1(17q22-24)
 - IB:** (AR). GH disminuida. *Gen rGHRH(7p14)*
 - II:** (AD) GH disminuida. *Gen GH1(17q22-24)*
 - III:** (ligX.) GH baja. *Gen BTK(Xq21.3-q22)*
 - Déficit combinado de hormonas hipofisarias:
 - tipo **I** (AR). GH baja
 - tipo **IB** (AR o AD) GH ausente. *Genes PIT1(3p11)* que afecta GH, TSH y PRL, *gen PROP1(5q)* que afecta GH, TSH, FSH, LH y PRL, *gen LHX3(9q34)* y el *gen LHX4(1q25)*

4. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON GH:

- **Indicaciones actuales:** Déficit de GH, IRC con retraso del crecimiento, Sme Turner, Prader-Willy, CIR que no logren “catch-up” en los 2 primeros años (10%). Talla baja idiopática en el contexto ensayos clínicos
- **Dosis:** *Déficit de GH* 25-35µg/kg/día en dosis única nocturna sc diaria. En *IRC y Turner* algo más alta 45-50µg/kg/día. *Prader-Willy* 35µg/kg/día. Comenzar con 6µg/kg/d e ir incrementando según respuesta y tolerancia (máx. 12 µg/kg cada vez). En casos de obesidad ajustar dosis por superficie corporal (0.7-1.4 mg/m²). Si alta dosis con escasa respuesta, sospechar insensibilidad a la GH
- **Monitorización y ajuste de dosis:** Curva pondero-estatural, VC, Eo, IGF1 e IGFBP3. Vigilar efectos adversos: hipertensión intracraneal benigna, pancreatitis, túnel carpiano, crecimiento y aumento de coloración de nevos, alteración del metabolismo hidrocárbónico,

ginecomastia prepuberal. No se ha podido demostrar mayor incidencia de epifisiolisis de cadera, DM o tumores.

- **Fin del tratamiento:** Si déficit aislado, al finalizar crecimiento lineal reevaluar tras al menos 3 meses sin tratamiento según criterios DGH en adultos. Si déficit hipofisario múltiple, no es preciso reevaluar ya que es raro que recuperen secreción de GH.

5. OTROS TRATAMIENTOS PARA HIPOCRECIMIENTOS:

- **Sme de Laron e insensibilidad a GH:** *IGF1 recombinante*, según distintos trabajos, 40-420 μ g/12h o 150-200 μ g/24h
- **Con hipófisis sana y respuesta a GHRH normal:** tratamiento con GHRH (no protocolizado)
- **Asociar análogos de GnRH:** al retrasar cierre de epífisis mayor ganancia de talla (actualmente, indicaciones en evaluación)

PATOLOGÍA DEL CRECIMIENTO Y DE LAS GÓNADAS: Pubertad normal

Sánchez A., Luque-Ramírez M

1. ESTADIOS DE TANNER.

TELARQUIA	TESTES	PUBARQUIA
<ul style="list-style-type: none"> • S1 prepúber; • S2 botón; • S3 aumento de areola (3mm) sin separación; • S4 areola (7mm) y mama en dos planos; • S5 mismo plano areola 10mm. 	<ul style="list-style-type: none"> • T1 prepúber 1-2mL; • T2 aumento piel escroto, testes 4mL, pene 7cms; • T3 testes 7mL, pene 8cms; • T4 testes 10mL, pene 10cms; • T5 testes 15-20mL, pene 13cms. 	<ul style="list-style-type: none"> • P1 sin vello; • P2 poco vello ralo en labios mayores o base de pene; • P3 vello oscuro rizado hacia pubis y cara interior de muslos; • P4 vello adulto no en ingles; • P5 vello adulto y en ingles.

2. INICIO DE LA PUBERTAD.

- Niñas (8-13): aumento de velocidad de crecimiento. En la práctica clínica es la telarquía.
 - Niños (9-14): aumento del tamaño testicular (4mL Prader).
- (*) En la raza negra, el sexo femenino ligeramente más adelantado (6-12meses) que la raza blanca; además existe un “adelanto secular” en el inicio puberal que se cree está en relación con la mejor alimentación.

3. ESTIRÓN PUBERAL.

- En mujeres: inicio al comienzo de la pubertad y casi finaliza con la menarquía. Crecen unos 25cms.
- En varones: al final de la pubertad, unos 2 años después que las niñas, crecen unos 28 cms.
- Las hormonas sexuales aumentan la amplitud de la secreción de GH. Estrógenos fundamentales en el cierre epifisario (también en varones).
- El hipotiroidismo, la HSC y el Cushing eliminan o disminuyen el estirón puberal.
- La pubertad precoz puede aumentar la velocidad de crecimiento y enmascarar un déficit de GH.(vigilar especialmente en casos PPC neurogénica).

4. CAMBIOS HORMONALES.

- Inicio puberal: aumento de la frecuencia y la amplitud de pulsos de GnRH en el sueño.
- Valores de IGF-1 normales (aproximados) según estadios de Tanner: I>100, II>200, III>300, IV>400, V>300.
- Test de GnRH (tras 100µg, tiempos 0', 15', 30', 60'): respuesta al inicio de la pubertad con un incremento >5 UI/L de LH, en la pubertad establecida y adulto >15 UI/L de LH sobre la basal.
- Las determinaciones basales de hormonas sexuales son muy variables en el inicio puberal y las técnicas que determinan estradiol sérico son poco sensibles (salvo ultrasensitiva recombinante). Estradiol y testosterona son más útiles para evaluar el grado de progresión puberal. A primera hora de la mañana, en las mujeres en estadio II hay > 25 pg/mL estradiol; en los varones en estadio II hay > 65 ng/dL de testosterona.
- Las determinaciones diurnas de LH y FSH basales tienen poca utilidad en el inicio de la pubertad. LH basal 0.1- 0'3 UI/L indica inicio puberal y >0.3 UI/L pubertad establecida. Los valores de FSH son poco discriminatorios.

PATOLOGÍA DEL CRECIMIENTO Y DE LAS GÓNADAS: Pubertad precoz.

Sánchez A., Luque-Ramírez M

Aparición de caracteres sexuales secundarios en niñas < 8 años y niños < 9 años.

1. FORMAS INCOMPLETAS

- Rx muñeca izq.: Eo normal, repetir a los 3-6 meses, si sigue normal no es preciso realizar más pruebas.
- **Telarquia aislada:** Niveles séricos de estradiol ligeramente elevados; Crecimiento normal. No otros datos de progresión puberal.
- **Pubarquia aislada:** Adrenarquia prematura. Niveles de DHEA-S (<5% origen gonadal) concordantes con estadio vello púbico, sin más datos de avance puberal. LH,FSH y esteroides gonadales en rango prepúber. Crecimiento normal. En las niñas vigilar evolución, tendencia a los ciclos anovulatorios y PCOS tras la menarquia.

2. PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

AUTONOMÍA OVÁRICA: Niveles prepuberales de LH,FSH y GnRH. Estradiol elevado para la edad.

- **Quistes foliculares ováricos:** La causa más frecuente
- **McCune Allbright:** Quistes ováricos recurrentes, menstruaciones, manchas café con leche, displasia ósea (gammagrafía ósea), hiperfunción glandular (BMN, Cushing, acromegalia, hiperparatiroidismo...) Tratamiento: *Testolactona (Teslac® 50mg) 20mg/kg/día en 3-4 tomas. Medroxiprogesterona (Progevera®) Acetato de ciproterona (Androcur® 50mg) 70-150 mg/ m2 /día*
- **Tumores estromales de la granulosa-teca:** Distinto de adultos, rara invasión/diseminación. Gran quiste folicular. Realizar ECO seriadas, valorar posible McCune-Allbright si recurrente, con menstruaciones... Tratamiento: según histología y evolución, valorar *cirugía*.

AUTONOMÍA TESTICULAR: Niveles prepuberales de LH,FSH y GnRH. Testosterona aumentada para la edad.

- **Tumor de cel.Leydig:** Asimetría testicular. Aunque no sea palpable es preciso ECO y biopsia. Generalmente benignos. *Cirugía*.

90 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

- **P.P. familiar masculina:** mutación en gen receptor LH ue lo activa. Más frecuente AD, raro esporádico. No afecta sexo femenino. Aumento vol.testicular simétrico. Tratamiento: *Testolactona+Espironolactona. Ketoconazol 400-600mg/dia*
- **Tumores cel.germinales secretores hCG:** hCG tumoral activa receptor LH incrementando testosterona. Localizaciones posibles: gónadas, SNC, hígado, retroperitoneo, mediastino posterior. Amplio rango de variabilidad histológica y respuesta al tratamiento. Sospechar en casos de PPC con LH llamativamente elevada (reactividad cruzada en RIA: LH-hCG; usar test específico hCG si alta sospecha) Tratar según localización e histología: *Cirugía +/- QT +/- RT.*
- **McCune Albright:** Clínica característica. Descartar hiperfunción de otras glándulas, valorar afectación ósea. Tratamiento: *testolactona.*

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA TARDÍA: Adrenarquia prematura con avance en edad ósea (*ver capítulo correspondiente*)

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO: Por similitud estructural FSH y TSH, en hipotiroidismos prolongados se activa receptor de FSH; en niñas: telarquia, galactorrea, menarquia. En niños: aumento prematuro del volumen testicular. Tratamiento: *Levotiroxina.*

3. PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

- Diferenciar formas rápida y lentamente progresivas. Puede ser **idiopática** (10 veces más frec en sexo femenino) o **neurogénica** (tumores, TCE, infecciones, malformaciones, enf.infiltrativas, RT craneal)
- Casos de PPP evolucionados en el tiempo sin tratamiento, pueden activar el eje HHG provocando PPC. Si PPC neurogénica, descartar déficit de GH asociado. Tener en cuenta que en PPC los cambios puberales se suceden con la secuencia de la pubertad normal; desviaciones de lo habitual deben hacer sospechar otros trastornos (P.ej:menarquia sin telarquia...)

DIAGNÓSTICO:

- Eo avanzada, aumento de VC. Desarrollo de caracteres sexuales secundarios.

- Respuesta en rango puberal al *test de GnRH (Luforán®)* 100µg iv en tiempos 0,15,30,60min: LH>5 UI/L sugiere PPC. *Test rápido de GnRH 100µg sc y LH a los 40min.* En casos poco claros respuesta de LH y esteroides gonadales en tiempos 0h, 3h y 24h a 500µg sc de *Acetato de Leuprolide*.
- RMN cerebral (tumores, malformaciones...)

TRATAMIENTO: Análogos de GnRH depot. Los más usados: *Triptorelín depot (Decapeptyl®)* 3.75mg-2mL 70-80µg/kg/28días IM e ir aumentando hasta máx. 3.75mg/28días. *Acetato de Leuprolide (Procrin depot®)* 7.5mg) 0.3mg/ kg/ 28días IM dosis mínima 7.5mg y máxima 15mg.

Ya que al inicio a veces se produce incremento transitorio de gonadotropinas, en ocasiones se asocia los 15 días previos y tras iniciar el tratamiento. *Acetato de ciproterona 100 mg/día (Androcur®)* 50mg).

PATOLOGÍA DEL CRECIMIENTO Y DE LAS GÓNADAS: Retraso puberal.

Sánchez A., Luque-Ramírez M

- Ausencia o desarrollo incompleto de caracteres sexuales secundarios en niñas >13años y niños >14años (Edad +2DS población de referencia ha iniciado su desarrollo)
- Generalmente se debe a una insuficiente secreción de esteroides gonadales con niveles de gonadotropinas:
 - a) Elevados: hipogonadismo primario (*ver capítulo correspondiente*)
 - b) Bajos: Diferenciar entre retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD), que es lo más frecuente, e hipogonadismo secundario.

1. RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO

- Incidencia familiar. Más frecuente en varones. Talla baja (-2DS para edad y sexo) con Eo retrasada. Exploración física normal, genitales infantiles pero no hipoplásicos. Vello pubiano suele ser normal para la edad (adrenarquia es normal)
- Niveles de testosterona, FSH y LH en rango prepuberal.
- **Test de GnRH (Luforán®)** 100µg IV: 0,15,30,60min si LH >5UI/L: inicio puberal. Resulta difícil diferenciar entre hipogonadismo secundario y RCCD que se comporta de modo similar, aunque transitorio. RCCD es un diagnóstico presuntivo que sólo se confirma con la aparición de la pubertad más adelante.
- Generalmente, seguidos evolutivamente, se acaban desarrollando con normalidad y alcanzan su talla diana, por lo que no precisan tratamiento.
- En caso de que el paciente esté muy afectado psicológicamente por la falta de desarrollo pueden administrarse esteroides sexuales a dosis bajas y en periodos cortos de 3meses que, inducen la aparición de caracteres sexuales secundarios y no alteran la talla final, induciendo en ocasiones el inicio de la pubertad por la activación del eje HHG.
 - Niñas: *Etinilestradiol 5-10 µg/ día VO.*
 - Niños: *Enantato de testosterona 25-50 mg/m² ó Propionato de testosterona 1mg/kg cada 3-4 sem. IM ó Testogel® 5g (50mg*

testosterona) aplicación diaria cutánea en brazos, hombros y/o abdomen. Ajuste dosis entre 5-10g/día tópico.

2. HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO / SECUNDARIO

- **Congénito:** Panhipopituitarismo (idiopático o genético). Déficit de gonadotropinas (sin anosmia; con anosmia/Kallman; aislado de LH o FSH, anomalías del receptor de GnRH). Malformaciones neurológicas (defectos de la línea media, displasia septo-óptica)
- **Adquirido:**
 - a) **Orgánico:** Tumores extraselares o hipofisarios; histiocitosis; lesiones postinflamatorias; alt.vasculares; TCE; RT craneal
 - b) **Funcional:** Hipotiroidismo, déficit de GH, hiperprolactinemias, hipercortisolismo, DM mal controlada, enf. crónicas, déficit nutricional crónico; ejercicio físico intenso habitual; anorexia nerviosa; entorno psicosocial adverso.
- Su presentación clínica depende del momento de instauración: en el *neonato* los varones presentan micropene. Durante la *infancia* lo único que hace sospechar el cuadro es la anosmia. En la *pubertad* se produce un fallo en la maduración sexual. Si aparece *tras el desarrollo puberal* se manifiesta como infertilidad y disfunción sexual. *Exploración física:* hábito corporal eunucoide (envergadura 5cm >talla), ausencia de caracteres sexuales secundarios en ambos sexos. Testes de 1-2ml Prader. Ausencia de mamas y vello axilar. Barba escasa o ausente, voz prepuberal. Raro ginecomastia (falta de activación aromatasa testicular por FSH y LH bajas). Pubarquia puede ser normal (adrenarquia independiente) Si es congénito, suele asociarse defectos de la línea media, agenesia renal unilateral, criptorquidia uni/bilateral e hipo/anosmia (Kallman). 2/3 de los casos congénitos son esporádicos, en el resto familiar (AD,AR,ligX). Sme Kallman tiene forma recesiva ligX (*gen KAL en Xp22.3*), AD (*KAL2*) y AR (*KAL3*).
- Exploración física: Talla, peso, fenotipo eunucoide o síndromes polimalformativos, anosmia, defectos de línea media, alt.neurológicas, campimetría alterada, signos de enf.sistémica, estado nutricional. Genitales: ambiguos, hipoplásicos, criptorquidia, pseudomicropene en

obesos (englobado por grasa pubis), hipoplasia de labios menores o micropene indican hipogonadismo; testículos duros y pequeños son típicos de disgenesia gonadal; vagina en fondo de saco es característico de pseudohermafroditismo masculino.

- Exploraciones complementarias: Excluir otras enfermedades (hemograma, VSG, bioquímica con iones, función renal y hepática, orina, Ac anti gliadina y anti endomisio, función hipofisaria (sobre todo si historia de RT craneal): ACTH, cortisol, TSH, T4L, PRL, GH, IGF1, ADH si procede. Si sospecha en anamnesis, valorar procesos inflamatorios / infecciosos / infiltrativos.
 - LH y FSH basales: ambas bajas, salvo déficit aislados. Las *anomalías del receptor de GnRH (4q21.2)* se manifiestan como déficit selectivo de LH (*Sme. del eunuco fértil: testosterona baja, espermatogénesis normal*)
 - Testosterona <100ng/dL en varones y Estradiol < 20 pg/ml en mujeres.
 - Test de GnRH (*Luforán*®) 100µg IV a 0,15,30,60min. LH debería aumentar al menos 3 veces y pico máx. a los 30min. FSH menor pico(x2) y algo más retrasado:
 - LH < 6UI/L hipogon. hipogonadotropo.
 - LH >12 UI/L con FSH>40UI/L: hipogon. hipergonadotropo
 - Rx muñeca izq: Eo retrasada en etapa puberal y posteriores por falta de “estirón”. Antes, talla normal salvo déficit de GH asociado, en que VC corregida para Eo es baja.
 - RMN craneal: tumores SNC, prolactinomas, malformaciones...
- Tratamiento: *Objetivo: maduración gonadal e inducción de la espermatogénesis o foliculogénesis.*
 - **Varones:** Se precisan gonadotropinas para el desarrollo testicular además de virilización. Comenzar con *hCG (hCG Lepor*®, *Profasi HP*®) 500-2000 UI/ 3veces por semana IM. Monitorizar con volumen testicular, niveles de testosterona y espermograma cada 3 meses para ajuste de dosis. Si tras 6-9 meses de tratamiento, niveles de testosterona estables sin espermatogénesis, añadir *FSH pura (Neo-Fertinorm*®) o *hMG (hMG Lepor*®) 75 UI/ 3veces sem IM y si a los 6meses no hay respuesta aumentar a 150 UI/3 veces sem
 - (*) Si hipófisis sana *terapia pulsátil GnRH sc en bomba* (misma tasa de inducción de espermatogénesis que gonadotropinas

exógenas pero mayor volumen testicular) *Pulsos cada 2h de 25ng/kg SC* y se ajusta según niveles de LH, FSH y testosterona cada 2 semanas (*aumentar 25 ng/kg/bolus*) Cuando se logran niveles de testosterona estables, se evalúa vol.testicular y seminograma mensual. El tratamiento se mantiene de media 1-2años (más si testes al inicio 1-3ml o criptorquidia)

(*) Mantener virilización si no desea fertilidad: *Enantato o cipionato de testosterona* IM: 25mg/14-21 días de 6-8 sem, luego 50mg/14días de 6-8sem y después 100mg/ 14d o 200mg/ 14-21d (*ajustar dosis para mantener testosterona 250-300ng/dL*) Niveles más estables de testosterona se obtienen con *parches transdérmicos de testosterona* (Androderm® 2.5mg) *2parches/día* ó Testogel® sobres de 5g en dosis diaria tópica de 5-10g de gel (50-100mg de testosterona)

- **Mujeres:** No está indicado el tratamiento con gonadotropinas exógenas para inducir caracteres sexuales, solo para fertilidad y bajo estricta vigilancia y monitorización por personal especializado ante el riesgo de *Hiperestimulación ovárica*. Logra ovulación el 95% de los pacientes (con gonadotropinas o con bomba)
- Inducción de la maduración sexual y crecimiento con estrógenos VO a dosis bajas: *Etinilestradiol 10-20µg/día* o *estrógenos conjugados 0.3-1.25mg/día* hasta lograr desarrollo mamario, entonces asociar progestágeno del 15º al 28ºdía de cada ciclo como *Medroxiprogesterona 5-10mg /día* o *Dihidrogesterona 5-10mg/día*. Parches transdérmicos de liberación prolongada (*Estraderm TTS® 25,50,100 µUI*) *2 parches semanales comenzando por el de 50mg/21-25 días*. Se pueden cortar (1cm=5mg/día)
- Con este tratamiento se logra desarrollo de las mamas y ciclos regulares con menstruaciones normales y adquisición de masa ósea adecuada.
- Posteriormente, este régimen podrá ser sustituido por un contraceptivo oral que asocie estrógenos y gestagenos (tomar los primeros 21 días de cada ciclo y esperar menstruación normal en la semana de descanso.

PATOLOGÍA DEL CRECIMIENTO Y DE LAS GÓNADAS:

Hipogonadismo e infertilidad masculina.

Sánchez A., Luque-Ramírez M

Fallo en la producción de testosterona y/o espermatogénesis. El origen puede ser hipotálamo-hipofisario (FSH y LH bajas): **hipogonadismo hipogonadotrofo** (ver cap. "Retraso puberal") o primario gonadal (FSH y LH elevadas): **hipogonadismo hipergonadotrofo**, menos frecuente, en que se afecta más severamente espermatogénesis que producción de testosterona y es habitual la ginecomastia por estímulo FSH y LH. Micropene al nacimiento, retraso puberal y si aparece en adultos: disminución de la libido, masa muscular y ósea, regresión del vello sexual, astenia.

1. HIPOGONADISMO HIPERAGONADOTROFO CONGÉNITO

- **Klinefelter:** Cariotipo 47XXY (también mosaicismos). Daño túbulo seminífero y cel. Leydig. Testes pequeños y duros, oligo-azoospermia, infertilidad, ginecomastia, piernas largas, alt. del comportamiento, predisposición a otras enf. (pulmonares, cáncer de mama y germinal mediastínico, varices, DM). Se diagnostica por cariotipo y el tratamiento es sustitutivo con testosterona.
- **Otras anomalías cromosómicas:** 46 XY/X0 (talla baja y rasgos de Turner; gónadas varían desde testículos normales a disgenéticas o estrías gonadales; riesgo de gonadoblastoma 20%. Gonadectomía) 47XYY (inicialmente asociado a hipogonadismo, no confirmado en estudios posteriores)
- **Mutación receptor de FSH:** Oligo-azoospermia, inhibina B baja y FSH elevada
- **Resistencia a la LH:** Sme del varón estéril. Defecto genético en el receptor de LH (recesivo ligX). Inmadurez sexual, azoospermia. Testosterona baja/normal y LH alta. Si el sme. es completo fenotipo femenino, cariotipo XY, testículos abdominales: riesgo malignidad (*Cirugía*). *Tratamiento sustitutivo* según sexo elegido.
- **Criptorquidia:** Diferenciar del testículo ausente y del retráctil o en ascensor. Hay un aumento de la infertilidad, mayor en la bilateral que

en la unilateral. Vigilar la aparición de tumores malignos (seminoma), mayor incidencia a mayor altura (la orquidopexia no disminuye la incidencia de tumor pero permite un mejor diagnóstico). Deben bajar antes de los 2 años, incluso del primer año.

- Tratamiento hormonal: inyecciones de hCG (*Profasi*[®] 500, 1000, 2500, 10.000 o *Physex*[®] 500, 1500, 5000).

PAUTAS DEPENDIENDO DE LA EDAD

Menos de 2 años:	500 UI/48h/ total de 4500 (9 dosis).
De los 2 a los 4 años:	1000 UI/48h/total 9000.
De más de 4 años:	1500 UI/48h/total 13500.

- Orquidopexia: debe realizarse precozmente, entre el primer y segundo año. Se realiza cuando falla el tratamiento médico o en caso de reascenso.
- Orquiectomía: testes abdominales de imposible descenso o existencia de tumor.
- **Defectos en la biosíntesis de los andrógenos:** Mutaciones en genes que codifican enzimas de síntesis de testosterona (3beta-hidroxiesteroidodehidrogenasa, 17 alfa-hidroxilasa ambas en testes y adrenales; 17 beta-hidroxiesteroidodehidrogenasa sólo en testes). Todas ellas dan lugar a disminución de la síntesis de testosterona desde 1º trimestre de embarazo con virilización incompleta
- **Distrofia miotónica:** AD; atrofia muscular, hipogonadismo, testes pequeños. Oligo-azoospermia y aumento FSH, testosterona disminuye 50% y LH aumenta 50%.

2. HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO ADQUIRIDO.

- **Infecciones:** Orquitis asociada a parotiditis. Tumefacción dolorosa seguida de atrofia. Túbulos seminíferos severamente afectos con infertilidad. También a veces baja testosterona por afectación cel.Leydig.
- **Radiación:** Directa o indirectamente. Daño proporcional a la cantidad de radiación recibida. Dosis altas de I131 en tratamiento Ca.tiroides

- **Antineoplásicos y alquilantes:** Ciclofosfamida, clorambucil dañan el túbulo con oligo-azoospermia y aumento FSH sin apenas alteración de testosterona. Con cisplatino o carboplatino se observa una recuperación parcial de espermatogénesis
- **Ketoconazol:** Inhibe directamente la biosíntesis de testosterona
- **Glucocorticoides:** de forma crónica, baja testosterona (mecanismo poco claro)
- **Traumatismos, torsión testicular:** Si >8h de torsión, túbulo queda afectado
- **Autoinmune:** SPA asociado a hipotiroidismo primario e insuficiencia adrenal primaria autoinmunes
- **Enf. Crónicas sistémicas:** algunas afectan tanto a testes como a secreción FSH-LH.
 - Cirrosis
 - IRC: disminución de cel.germinales en biopsia testic, aumento FSH y LH con testosterona baja que no aumenta con hCG exógena. Se corrige tras transplante renal.
 - VIH: testosterona baja con LH y FSH normal o elevada.
 - Anemia falciforme.

DIAGNOSTICO

- Hemograma, bioquímica con iones, función renal y hepática (causas adquiridas)
- LH y/o FSH elevadas, testosterona baja
- Screening SPA (*ver capítulo correspondiente*)
- Cariotipo: sospecha de disgenesia gonadal
- Seminograma. Valores normales de los parámetros del seminograma según OMS (1992): Vol >2mL, pH 7.2-8.0, concentración espermatozoides >20 x 10⁶/mL, total espermatozoides >40 x 10⁶, motilidad >50% con progresión a los 60 min, morfología >30% normales, vitalidad > 75% vivos, glóbulos blancos <1 x 10⁶/mL.
- Valoración urológica: prostatitis, varicocele, eyaculación retrógrada azoospermia obstructiva (ausencia congénita bilateral de conductos deferentes se asoc. con fibrosis quística: 80% mutación dF-508), alt vesículas seminales... Si azoospermia obstructiva: biopsia testicular (si se encuentran espermatozoides maduros posibilidad de reproducción asistida)

TRATAMIENTO:

- Adquirido: el de la causa si el daño gonadal no es irreversible.
- Disgenesias gonadales: *Gonadectomía profiláctica* si potencial malignidad.
- *Virilización: Enantato o cipionato de testosterona IM:25mg/14-21 días de 6-8 sem, luego 50mg/14días de 6-8sem y después 100mg/14d o 200mg/14-21d* (ajustar dosis para mantener testosterona 250-300ng/dL) Niveles más estables de testosterona se obtienen con parches transdérmicos de testosterona (*Androderm® 2.5mg*) 2parches/día ó *Testogel®* sobres de 5 g (50mg testosterona) en aplicación cutánea diaria (dosis 5-10g/día).
- Tratamiento de proceso urológico si existiese (varicocele, prostatitis...)
- Si es posible, *técnicas asistidas de reproducción*: Inseminación intrauterina (IUI).Fertilización in vitro (IVF) y transferencia de embrión (ET), transferencia intrafalopio de cigoto (ZIFT).Transferencia intrafalopio de gametos (GIFT).Inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI).

3. TRANSTORNOS DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

Expresión fenotípica variable (desde femenino a masculino incompleto) en los trastornos en la función del receptor androgénico de individuos 46XY con testes bilaterales y formación de testosterona normal.

Insensibilidad completa/feminización testicular/Sme. de Morris:

- Genitales ext femeninos, vagina corta/ausente. No útero, testes inguinales (generalmente niñas que consultan por hernia inguinal bilateral). Mamas femeninas. No vello axila/pubis. Talla alta. Desarrollo psicológico femenino.Testosterona, LH y estradiol elevados. FSH normal

Insensibilidad androgénica incompleta:

- Genitales ambiguos. Clitoromegalia. Testes. Fusión labioescrotal. Vagina corta y ciega. Mamas y vello femeninos normales.

Síndrome de Reinfenstein:

- Fenotipo masculino. Hipospadias. Infertil. Escroto bífido.Varía desde microfalo con uretra peneana normal a pseudovagina. Genitales int

ausentes, seno urogenital, vestigios prostáticos. Testes pequeños abdominales o descendidos pero epitelio germinal no madurativo (infértil). Hábito corporal masculino con ginecomastia puberal. Vello axilar/pubis normal. Imberbes.

Síndrome del varón infertil/insensibilidad parcial a andrógenos:

- Varón con ginecomastia, escasa virilización. Oligo-azoospermia. Genitales int y ext masculinos, testes normales pero en biopsia: alteración espermatogénesis.

Varón con escasa virilización fértil:

- Genitales int y ext masculinos (pene algo menor). Bajo volumen del eyaculado con densidad espermática normal. Fenotipo masculino con escasa barba y a veces ginecomastia.

DIAGNÓSTICO:

- Sospechar en neonato con genitales ambiguos, mujer con masas labiales/inguinales, amenorrea primaria, mujeres adolescentes virilizadas con clitoromegalia, varones adolescentes con alt de la pubertad masculina o ginecomastia persistente, varones adultos con escasa virilización y oligo-azoospermia.
- Niños con genitales ambiguos: Diagnóstico diferencial con
 - 1) disgenesia gonadal mixta (rasgos Turner, mosaicismo 45X0/46XY, remanentes müllerianos, descenso unilateral de gónada, estría gonadal contralateral)
 - 2) defecto síntesis de testosterona (pseudohermafroditismo masc. disgenético *gen SRY*, Alt del receptor LH con hipoplasia Leydig, déficit de 17-beta-hidroxisteroides deshidrogenasa)
 - 3) déficit de 5 alfa-reductasa esteroidea (aumento ratio testosterona/DHT)
- Características fenotípicas y cariotipo XY
- Actividad del receptor de andrógenos: cultivo de piel genital en fibroblastos, secuenciar cDNA del receptor y buscar mutaciones (en posteriores embarazos, diagnóstico prenatal por amniocentesis con amplificación del exon de la mutación conocida o polimorfismos fragmentos de restricción si no se conoce exactamente).

TRATAMIENTO:

- Asignar un *sexo*. Apoyo psicológico.
- *Sustitución hormonal* del sexo elegido (tras gonadectomía si es el femenino) Inicio del tratamiento según percentil de talla y veloc.crecimiento, Eo, Talla diana, predicción de talla adulta.
- Testes criptorquídicos: Riesgo gonadoblastomas y tumores germinales en testes abdominales 1.5-2%: *Gonadectomía*
- Ginecomastia persistente, molesta y severa: *mastectomía*

PATOLOGÍA DEL CRECIMIENTO Y DE LAS GÓNADAS:

Hipogonadismo e infertilidad femenina.

Sánchez A., Luque-Ramírez M

Fallo gonadal femenino en la producción de estrógenos y maduración folicular mensual. Puede ser un fallo hipotálamo-hipofisario / hipogonadismo hipogonadotrofo con déficit de gonadotropinas (FSH y/o LHbajas)(*ver capítulo "Retraso puberal"*) o bien ser un fallo gonadal primario / hipogonadismo hipergonadotrofo (FSH y/o LH elevadas)

1. HIPOGONADISMO HIPERAGONADOTROFO CONGÉNITO:

- Anomalías de los receptores de gonadotropinas
- Déficit en la biosíntesis o acción periférica de los estrógenos
- Disgenesia gonadal 45X0 (Sme.Turner): Talla baja, *pterygium colli*, infantilismo sexual, *cubitus valgus*, implantación baja cabello Aorta bicúspide, HTA, alt renales y gastrointestinales, autoinmunidad, endocrinopatías...Estrías gonadales.
- Disgenesia gonadal pura 46XX: Fenotipo normal con infantilismo sexual y amenorrea primaria. Gónada disgenética no propensión maligna.
- Disgenesia gonadal pura XY (Sme.Swyer): Pseudohermafroditismo masculino. Gónada disgenética(estrías) con riesgo degeneración maligna: *gonadoblastoma* 30%, Fenotipo, genitales int y ext femeninos con infantilismo sexual, talla alta, amenorrea primaria.
- Sme. de Noonan: Fenotipo Turner con cariotipo normal (masculino y femenino),70% cardiopatía (estenosis pulmonar, CIA) Forma familiar (AD) gen brazo largo CR12.
- Smes. Polimalformativos: Trisomía 21,18 y 13, Cornelia de Lange, Rubinstein Taybi, Robinow, Alström, Smith-Lemli-Opitz.
- Déficit en síntesis de testosterona: infantilismo sexual y amenorrea por insuficientes precursores androgénicos para aromatización a estrógenos.

2. HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO ADQUIRIDO:

- Cirugía y trauma ovárico
- RT o QT: Más resistente ovario que testes. Mayor afectación cel. granulosa y teca que oocitos con QT, al revés con RT. A> dosis y > edad >afectación. Más dañinos:alquilantes y RT>5Gy. A veces, tras años-meses recupera función ovárica
- Ooforitis autoinmune: Asoc. con SPA-I y II, LES, *miastenia gravis*. Infiltración linfocítica, sobre todo oocitos.
- Menopausia precoz/fallo ovárico prematuro: disminución de folículos primordiales de causa desconocida <40años
- Sme. Resistencia ovárica: Amenorrea 1ª o 2ª, genitales y cariotipo normales, FSH alta, por alt de la molécula o del receptor FSH o fenómenos autoinmunes.
- Galactosemia: acúmulo de galactosa-1-fosfato. Afecta ovario en 80% mujeres enfermas (no afecta testículo)
- Ooforitis por virus y otros agentes exógenos: CMV, parotiditis, tabaco.
- Estimulación ovárica insuficiente: alt moduladores intraováricos (IGF1, IGFBP, EGF, TGFbeta, activina, inhibina)

DIAGNÓSTICO:

- Fundamental: *anamnesis y exploración física completa*. Descartar embarazo (como causa más frecuente de amenorrea)
- Estrógenos bajos. FSH y LH elevadas (sobre todo FSH>25 mUI/mL o (+2DS que en fase folicular)
- Rx muñeca izq: edad osea retrasada
- *Cariotipo*: disgenesias gonadales; si es normal en SP(leucocitos), 2º tejido (biopsia ovárica) por mosaicismos. Si presencia de CR Y: *gonadectomia profiláctica* obligada.
- *Screening SPA* (ver capítulo correspondiente)
- *ECO pélvica*: valorar utero,ovarios
- *Biopsia ovárica*: si se precisa para diferenciar disgenesia gonadal pura de sme. resistencia ovárica
- Diferenciar de gonadotropinomas hipofisarios: Presenta respuesta de FSH a *test TRH* con aumento sobre todo de FSH y betaLH.

TRATAMIENTO:

Al existir fallo gonadal primario, sólo tratamiento con esteroides sexuales

- *Tratamiento sustitutivo estrogénico: No hay consenso sobre cuando empezar a darlo, ni a qué dosis para no alterar el crecimiento. Comenzar con 10-20µg/día de etinilestradiol o estrógenos conjugados 0.3-1.25 mg/día los primeros 21 días, a partir de los cuales se añadirá progestágeno en las mujeres con útero: medroxiprogesterona 5-10mg/día o dihidrogesterona 5-10mg/día. Parches transdérmicos (Estraderm TTS® 25,50,100 µUI) 2 parches semanales comenzando por el de 50.*
- *En Sme.Turner: dosis de GH algo superior a lo habitual (45-50 µg/kg/día) e ir elevando según respuesta. Algunos recomiendan añadir oxandrolona 0.05mg/kg peso cuando se ha comenzado GH tarde., que se debe retirar al instaurar tratamiento esteroideo. Tratamiento sustitutivo con esteroides gonadales*
- *Reparación quirúrgica de los genitales anómalos/hipoplásicos*
- *Disgenesias con CR Y: Gonadectomía profiláctica*
- *Ooforitis autoinmune: prednisona 20-40mg/día durante 6meses*
- *En hipogonadismo hipergonadotropo, al tener alterada respuesta gonadal a FSH y LH no tiene sentido tratamiento gonadotropinas exógenas. Técnicas de fecundación y reproducción asistida.*

PATOLOGÍA SUPRARRENAL: Incidentaloma y carcinoma.

García G., Álvarez F.

1. INCIDENTALOMA SUPRARRENAL.

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA.

- Se habla de “incidentaloma suprarrenal” cuando nos encontramos ante una masa suprarrenal descubierta casualmente en una prueba de imagen abdominal (ecografía, TAC o RM) realizada por algún motivo en un individuo asintomático desde el punto de vista de la función suprarrenal o sin síntomas suficientemente importantes como para haber consultado.

ETIOLOGÍA DE LOS INCIDENTALOMAS SUPRARRENALES

- Corteza suprarrenal
 - Adenoma adrenocortical
 - Hiperplasia nodular
 - Carcinoma suprarrenal
 - Médula suprarrenal
 - Feocromocitoma
 - Ganglioneuroma
 - Otras
 - Adenomiolipoma
 - Metástasis (mama, pulmón, leucemia, linfoma)
 - Quistes
 - Hiperplasia suprarrenal congénita
 - Hemorragia adrenal
 - Falsa imagen suprarrenal (masa renal, adenopatía retroperitoneal, masa hepática, bazo accesorio).
-
- Los incidentalomas se presentan con una frecuencia de un 2-10%, sin embargo este porcentaje está aumentando al realizarse cada vez con más frecuencia estudios radiológicos.
 - Su hallazgo plantea un problema diagnóstico-terapéutico, pues aunque la mayor parte de ellos corresponden a un adenoma adrenocortical no funcionante, es necesario descartar malignidad o hipersecreción hormonal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Historia clínica y exploración física

- Valorar signos y síntomas de hiperfunción o malignidad.

Valorar funcionalidad de la masa.

- El primer paso es establecer si la masa es hormonalmente activa.
- Un 85% de las masas suprarrenales incidentales son no funcionantes, pero es obligado realizar un estudio exhaustivo de función suprarrenal, que incluya las siguientes determinaciones ya que algunos casos representan formas larvadas de síndrome de Cushing, feocromocitoma o hiperaldosteronismo primario:
 - Descartar Cushing ACTH dependiente: Cortisol basal, cortisol libre urinario en 24 horas, ACTH, ritmo de cortisol y de ACTH, supresión con 1 mg de dexametasona para cortisol. Existen adenomas que producen cortisol en cantidad insuficiente para condicionar síntomas de hipercortisolismo, pero sí pueden alterar el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, dando un síndrome de Cushing subclínico o pre-Cushing. Puede existir también reducción en los niveles de DHEA-S e inhibición de la suprarrenal contralateral con clínica de insuficiencia suprarrenal tras la extirpación del adenoma. En algunas series se ha visto que en estos pacientes existen con más frecuencia secuelas del hipercortisolismo mantenido (HTA, diabetes mellitus, obesidad o insulina resistencia) que mejoran tras la extirpación del adenoma.
 - Descartar hiperaldosteronismo: Sodio y potasio en plasma y en orina 24 horas. Sólo en el caso de hipertensión arterial o hipopotasemia con dieta normosódica, realizaríamos aldosterona y ARP basales y tras ortostatismo.
 - Descartar carcinoma suprarrenal virilizante: DHEA-S y 11-desoxicortisol; aunque rara vez son asintomáticos.
 - Androstendiona, testosterona, 17- β estradiol.
 - 17-OH-progesterona, como screening de déficit de 21 α hidroxilasa.
 - Descartar feocromocitoma: Catecolaminas totales y fraccionadas y metanefrinas en orina 24 horas.
 - Test de Nuvacthen para cortisol, para descartar insuficiencia suprarrenal si la masa es bilateral.

- La gammagrafía con I-colesterol puede ayudar a valorar la funcionalidad de la masa suprarrenal. La hipercaptación del lado de la masa suprarrenal sugiere benignidad, mientras que la ausencia de captación en el lado del incidentaloma (nódulo frío) sugiere malignidad, hematoma o quiste.

Diagnóstico etiológico.

- Las características radiológicas de la masa en la ecografía, TAC o RM pueden orientar hacia un diagnóstico u otro.
- Los adenomas suelen ser redondeados, homogéneos, con bordes bien definidos, con tamaño inferior a 3 cm y sin realce tras la administración de contraste. Presentan una densidad radiológica menor a 10 UH.
- Todas las masas sólidas mayores de 6 cm obligan a descartar la existencia de un carcinoma suprarrenal. Éstos presentan contornos irregulares, suelen ser heterogéneos, y con realce tras contraste. Pueden presentar necrosis, hemorragia o calcificaciones y suelen presentar una densidad radiológica mayor de 10 UH.
- Las metástasis suprarrenales tienen características similares a los carcinomas con tamaño variable, son múltiples y bilaterales.
- Los feocromocitomas suelen presentar 2-5 cm de diámetro, pueden ser bilaterales, están muy vascularizadas con necrosis central y realzan contraste.
- En la RM, los carcinomas suprarrenales, la metástasis y los feocromocitomas son hiperintensos en T2, a diferencia de los adenomas que son isointensos con el hígado en T1 y T2.
- Las masas quísticas con contenido líquido suelen ser benignas. Si el líquido es sanguinolento, debe sospecharse malignidad.
- Las masas con densidad grasa son adenomieliolipomas, que son tumores benignos que no precisan seguimiento.
- Pueden existir masas suprarrenales bilaterales en casos de metástasis, hiperplasia suprarrenal congénita, linfoma, infección (tuberculosis, fúngica), hemorragia, cushing ACTH-dependiente, feocromocitoma, amiloidosis y enfermedad infiltrativa.
- La PAAF está reservada sólo para el diagnóstico de metástasis suprarrenales en pacientes con historia previa de enfermedad maligna a otros niveles. También es útil para el diagnóstico de los quistes suprarrenales, si bien es poco útil para diferenciar adenoma suprarrenal del carcinoma suprarrenal.

108 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

- Siempre es obligado descartar la existencia de feocromocitoma mediante la determinación de catecolaminas antes realizar un TAC con contraste o una PAAF, por riesgo de desencadenar crisis hipertensivas.

TRATAMIENTO

- Si se demuestra que el incidentaloma adrenal es funcionante o se sospecha malignidad primaria, debe realizarse un tratamiento quirúrgico. En caso contrario, se actuará en función del tamaño, aunque el criterio quirúrgico varía según los autores.
- Muchos autores recomiendan que los tumores superiores a 6 cm. de diámetro deben ser intervenidos, mientras que en los tumores inferiores a 3 cm. se aconseja seguimiento, ya que los carcinomas suprarrenales rara vez tienen un tamaño inferior a 3 cm.
- Los tumores no funcionantes de tamaño comprendido entre 3 y 6 cm. y sin datos de malignidad, pueden extirparse o bien observarse periódicamente, aunque hay varios grupos que recomiendan extirpación de los tumores mayores de 4 cm, sobre todo en pacientes menores de 50 años.
- Los autores generalmente recomiendan repetir técnicas de imagen a los 3, 6, 12 y 18 meses, y reevaluar funcionalidad a los 12 y 24 meses. Si la masa crece, debe remitirse al paciente a cirugía.

2. CARCINOMA SUPRARRENAL.

- El carcinoma suprarrenal es un tumor raro pero altamente letal.
- Los síntomas de presentación suelen ser dolor abdominal, masa abdominal palpable o datos de hiperfunción suprarrenal como síndrome de Cushing y/o, hiperandrogenismo. El hiperaldosteronismo o feminización son síndromes mucho menos frecuentes.
- El tratamiento de primera elección es la cirugía por laparotomía, sin embargo rara vez es curativa. Mitotane es el fármaco de elección en la quimioterapia adyuvante a la cirugía, pero el porcentaje de respuesta no supera el 30% y no hay estudios prospectivos que demuestren que el mitotane prolongue la supervivencia, excepto en algunos casos en los que se comienza el tratamiento inmediatamente tras la cirugía en pacientes sin enfermedad residual. Es muy tóxico, tiene muchos efectos secundarios por lo que hay que

ir aumentando progresivamente la dosis y generalmente precisa tratamiento con glucocorticoides y en ocasiones sustitución con mineralocorticoides.

- Otras drogas que se han usado son cisplatino, etopósido, ciclofosfamida, doxorrubicina y 5-fluoruracilo, si bien la respuesta tumoral es escasa y transitoria.
- El pronóstico de los carcinomas suprarrenales es malo. Existen metástasis en el momento del diagnóstico en un 22-50% de los casos, principalmente hepáticas y pulmonares. La supervivencia media de las distintas series es de 18 meses Su curso es rápidamente progresivo y la supervivencia a los 5 años es del 15-45% dependiendo de la extensión tumoral al diagnóstico.

PATOLOGÍA SUPRARRENAL: Insuficiencia suprarrenal.

Peralta M., Roa C.

1. CONCEPTO.

- Insuficiencia suprarrenal (IS) primaria: producción deficiente de glucocorticoides +/- mineralocorticoides por destrucción o disfunción de las glándulas suprarrenales. Prevalencia en torno 4-6 casos/10⁵ habitantes. La causa más frecuente es la adrenalitis autoinmune, en el pasado lo fue la tuberculosis.
- Insuficiencia suprarrenal secundaria: producción deficiente de glucocorticoides por déficit de ACTH hipofisaria o CRH hipotalámico. Los mineralocorticoides no se ven afectados en este caso ya que éstos responden fundamentalmente a cambios en la presión arterial y flujo renal a través de la renina y a las concentraciones de sodio y potasio. La causa más frecuente es la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal por la administración crónica de esteroides exógenos.

2. CLÍNICA DE LA IS.

- Debida al déficit de glucocorticoides: debilidad, astenia, anorexia, pérdida de peso, náuseas y vómitos, hipotensión, hiponatremia e hipoglucemia.
- Debida al déficit de mineralocorticoides, exclusivamente en la IS primaria: pérdida renal de sodio y retención de potasio que pueden conducir a deshidratación severa, con apetencia por la sal, hipotensión, hiponatremia, hipercaliemia y acidosis.
- Hiperpigmentación, exclusivamente en la IS primaria ya que es debida al exceso de ACTH. Afecta principalmente a áreas expuestas, zonas de presión, líneas palmares, lecho ungueal, areolas mamarias, mucosas y cicatrices formadas después de la aparición de la IS.
- IS aguda: se caracteriza por un empeoramiento de náuseas, vómitos y debilidad junto con la aparición de apatía y confusión. Puede asociar dolor y contractura abdominal. La fiebre puede ser debida a la propia crisis adrenal o a un proceso infeccioso intercurrente. Puede significar el debut de una IS o aparecer en un paciente ya diagnosticado normalmente asociado a situaciones de estrés (infecciones, etc).

ETIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL	
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA (ADDISON)	<ul style="list-style-type: none"> • Etiología autoinmune (75%) es la causa más frecuente pudiendo asociarse dentro de un síndrome poliglandular autoinmune (PGA): <ul style="list-style-type: none"> - PGA tipo 1: Asocia adrenalitis autoinmune, candidiasis mucocutánea crónica y/o hipoparatiroidismo. - PGA tipo 2 o s. Schmidt: Asocia adrenalitis autoinmune, enfermedad tiroidea autoinmune (Hashimoto, Graves o hipotiroidismo idiopático autoinmune) y DM tipo 1. • Tuberculosis (20%). En aumento desde el VIH. • Otras (5%): infecciones fúngicas (histoplasmosis, blastomicosis), vascular (hemorragias o infartos), SIDA (CMV, MAI, TBC, toxoplasma, linfoma, sarcoma de Kaposi, fármacos), metástasis de carcinomas o linfomas, enfermedades infiltrantes (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis), radioterapia y suprarrenalectomía bilateral, etc.
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA (DEF ACTH)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspensión de tratamiento prolongado con corticoides. • Cirugía hipofisaria o suprarrenal del Cushing. • Invasivas: tumor hipofisario o metástasis, craneofaringioma, tumores del SNC. • Infarto: necrosis postparto, apoplejía hipofisaria. • Infiltrantes: sarcoidosis, hemocromatosis e histiocitosis. • Iatrógenas: cirugía o radiación. • Inmunológicas: hipofisitis inmunitaria. • Infecciosas: micosis, tuberculosis, sífilis. • Deficiencia aislada de ACTH. • Silla turca vacía.

3. DIAGNÓSTICO DE LA IS PRIMARIA.

- Cortisol plasmático basal: es la prueba de elección como despistaje de IS. Se mide el cortisol plasmático basal entre las 8:00 y las 9:00 h en dos días diferentes. Si es $<3'5 \mu\text{g/dL}$ se procede al diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Si es $>18 \mu\text{g/dL}$ se excluye la insuficiencia suprarrenal. Con valores intermedios es preciso realizar test de estimulación.

- Si la sospecha es alta, se pueden medir simultáneamente ACTH y cortisol basales. En la IS primaria nos encontramos con niveles de ACTH superiores a 100 pg/ml (22 pmol/l) incluso con niveles de cortisol plasmático normales.
- Prueba de estimulación con 250 µg de ACTH, con mediciones de cortisol plasmático a los 0, 30 y 60 minutos: la respuesta es normal cuando el cortisol se eleva por encima de 18 µg/dl. En la IS primaria hay una ausencia de elevación del cortisol y de la aldosterona.

4. DIAGNÓSTICO DE LA IS SECUNDARIA.

- Evaluación completa de la función hipofisaria.
- Cortisol plasmático basal: igual interpretación que en la IS primaria.
- Prueba de estimulación con 250 µg de ACTH: la respuesta es positiva cuando el cortisol se eleva por encima de 21µg/dL (es preciso aumentar el límite de respuesta ya que en la insuficiencia suprarrenal secundaria, la falta de atrofia total de la pars reticulo-fascicular suprarrenal puede llevar a falsos positivos con límites menores). En la IS secundaria el cortisol no responde pero la aldosterona muestra una respuesta normal, ya que la pars glomerular de la suprarrenal no está atrofiada. Hay que tener en cuenta que una respuesta normal no valora la capacidad del eje de responder al estrés.
- El test de estimulación con dosis bajas de ACTH (1 µg o 0.5 µg/m²) no parece aportar grandes ventajas, aunque en algunas series parece mejorar levemente la sensibilidad.
- Hipoglucemia insulínica: es la prueba más fiable para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria. En el caso en que las anteriores se presten a resultados no concluyentes, es preciso realizarla. Es más, si el hipopituitarismo es claro y los niveles de cortisol basal no descartan IS secundaria, la hipoglucemia insulínica está indicada (ver tema de hipopituitarismo para interpretación). Además, la hipoglucemia insulínica es el mejor predictor de la capacidad de secreción de ACTH al estrés.
- Test de metopirona: en desuso.
- Estimulación con CRH: en IS hipofisaria hay ausencia de elevación de ACTH al estímulo y en la IS hipotalámica hay una respuesta de ACTH prolongada y aumentada, no presentándose en ninguno de los dos casos una elevación adecuada de cortisol. Dada su baja sensibilidad, no se recomienda su realización como test de estímulo para diagnóstico de IS.

5. TRATAMIENTO.

SUPLEMENTOS DE GLUCOCORTICOIDES.

Indicados en todos los tipos de IS.

- La dosis más fisiológica consiste en 20 mg de hidrocortisona (*Hidraltesona® comp 20mg*) que se puede administrar en 3 dosis (10mg mañana, 5 mg mediodía, 5 mg tarde) o en 2 dosis (15 mg mañana, 5 mg tarde). La pauta clásica de 30 mg al día de hidrocortisona ha demostrado una mayor tasa de efectos adversos sobre el hueso, sin mejorar el control terapéutico.
- Se pueden usar otros como la prednisona (*Dacortín®, Prednisona Alonga®, comp 5 mg*) 3-5 mg por la mañana en monodosis o la metilprednisolona (*Urbasón® comp 4 mg*) en dosis única diaria a dosis equivalentes (4 mg en mañana), aunque son menos fisiológicas.
- La administración de dexametasona 0.25-0'5 mg en dosis única al acostarse es igualmente eficaz y mejora la astenia matutina, además de normalizar los niveles de ACTH (*Fortecortín® comp 1 mg*). Los niveles matutinos de ACTH menores de 20 indican sobretratamiento.
- Se define como terapia óptima aquella que consigue niveles de cortisol libre urinario dentro del intervalo normal con concentraciones de cortisol plasmático superiores a 2 µg/dl.

GLUCOCORTICOIDES: PREPARADOS Y EQUIVALENCIAS

PRINCIPIO ACTIVO	PREPARADOS DISPONIBLES	EQUIVALENCIA
Dexametasona	Decadrán (amp 4mg) 200ml=20mg Fortecortín (comp 1mg).	0'75mg
Metilprednisolona y triamcinolona	Urbasón (comp 4,16,40) (amp 8,20,40)	4mg
Prednisolona y prednisona	Dacortín (comp 2'5,5,30) Pred. Alonga (comp 5,10,50)	5mg
Deflazacort	Dezacor (comp 6, 30) Zamene (comp 6, 30).	7,5mg
Hidrocortisona	Actocortina (amp 100, 500, 1000) Hidraltesona (comp 20)	20mg

SUPLEMENTOS DE MINERALOCORTICOIDES.

- Indicados en la IS primaria. Fludrocortisona 0'1 mg/d (*Astonín® comp 0'1 mg*) y valorar según TA e iones (también puede usarse la ARP para su control). Aproximadamente un 10-20% de los pacientes con IS primaria, no los precisan dada la actividad mineralocorticoide del cortisol, aunque hay autores que recomiendan su uso sistemático en la IS primaria, con el fin de disminuir la dosis total de glucocorticoides.

SITUACIONES ESPECIALES.

- Crisis suprarrenal: Infusión IV de SS 0'9% a ritmo rápido, para proporcionar 3-4L en 24h. Igualmente se administran GC en forma de Dexametasona (*Decadrán® amp: 4mgr*) a dosis de 4 mg/12-24h o Hidrocortisona (*Actocortina® amp: 100, 500, 1000 mg*) a dosis de 100 mg/6-8h o en perfusión continua como 10 mg/h en los sueros.
- Enfermedad grave: 100 mg de Hidrocortisona cada 8h IV, disminuir la mitad de la dosis cada día pero también según la evolución de la enfermedad.
- Cirugía mayor y otras intervenciones: 100 mg de Hidrocortisona antes de la anestesia y luego cada 8h IV, disminuir la mitad de la dosis cada día. En los casos de intervenciones tales como enema baritado, endoscopia o colonoscopia o arteriografía, basta con administrar una dosis de 100 mg de Hidrocortisona antes del procedimiento.
- Fiebre o estrés menor(ej. extracción dentaria, herniorrafia inguinal): doblar o triplicar la dosis de mantenimiento de glucocorticoide durante un día o mientras dure el proceso patológico. Si no es posible por intolerancia oral, administrar la medicación de forma parenteral. Si no mejora la situación, acudir a centro de urgencias ante la posibilidad de haber desarrollado una crisis suprarrenal. ESTA INFORMACION DEBE LLEVARLA EL PACIENTE POR ESCRITO Y SER CONSCIENTE DE SU IMPORTANCIA.

PATOLOGÍA SUPRARRENAL: Síndrome de Cushing

Alvarez F., García G.

1. ETIOLOGIA.

- S. Cushing yatrógeno o exógeno: se debe a la administración de esteroides de forma crónica y es la causa de s. Cushing más frecuente en la práctica clínica. Su diagnóstico se realiza con la demostración de la supresión del cortisol y ACTH del paciente que acude con clínica compatible e historia de tratamiento con esteroides. No haremos referencia al mismo en la discusión siguiente.

CAUSAS DEL S. CUSHING ENDÓGENO

CUSHING ACTH DEPENDIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma hipofisario productor ACTH (70%). <ul style="list-style-type: none"> - Microadenoma (80-90%). - Macroadenoma (10-20%). • Hiperplasia corticotropa (<1%). • Tumor ectópico productor ACTH (15-20%): <ul style="list-style-type: none"> - Microcítico pulmón (50%). - Tumores de células de islotes. - Carcinoide bronquial, páncreas, timo, ovario, etc. - Otros: CMT, feocromocitoma.
CUSHING ACTH INDEPENDIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma suprarrenal (10%). • Hiperplasia nodular suprarrenal (<1%). <ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia macronodular (dependiente de GIP, ADH, receptores beta, LH y beta-HCG). - Hiperplasia micronodular pigmentada (complejo Carney) • Carcinoma suprarrenal (0'002%/año en adultos; sin embargo es el más frecuente en la infancia: 51%).

2. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DEL S. DE CUSHING.

- Cortisoluria 24h (CLU) elevada (límite normal 140 µg/d). Si es mayor de 3 veces el límite máximo se procede al diagnóstico de s. de

Cushing. La sensibilidad (S) de esta prueba es de un 95% en los últimos estudios realizados. Problemas: se solapan con el pseudo-cushing y pueden dar reacción cruzada con corticoides exógenos (en este caso si el DHEAs está suprimido es exógeno).

- Supresión nocturna con 1 mg de dexametsona (DXT). Si suprime $<1.8 \mu\text{g/dL}$ el cortisol plasmático ofrece una S del 100%, y una especificidad (E) del 87.5%. El rango de supresión clásico era $<5 \mu\text{g/dL}$, pero ofrece mucha menos sensibilidad.
- Prueba de supresión débil con DXT (0.5 mg/6h/2d): si suprime el cortisol basal por debajo de $1.4 \mu\text{g/dL}$ (la extracción se debe realizar 2h tras la última dosis de DXT) la S es del 90% y la E del 100%. Si se utiliza el corte en $1.8 \mu\text{g/dL}$ la S es del 98%. La administración IV de DXT (1mgr/h/ de las 11 a las 15 horas) está indicada si se sospecha malabsorción.
- Cortisol nocturno: entre las 23 y 24 horas tres días consecutivos: si una sola determinación de cortisol plasmático es inferior a $1.8 \mu\text{g/dL}$ se descarta con S100%. Si $>7.5 \mu\text{g/dL}$ en al menos 2 determinaciones se diagnostica de Cushing.
- Cortisol en saliva: se determina a las 23-24 h. No se debe haber cenado ni realizar ejercicio físico en las 3 horas previas. Presenta una sensibilidad 92.7 % y especificidad 93.1 si el cortisol $> 0.35 \text{ mcg/dL}$ (sensibilidad 93% y especificidad 100% si cortisol $> 0.55 \text{ mcg/dL}$). Cada centro debería establecer sus propios rangos de referencia y los puntos de corte.

3. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS.

- ACTH basal con IRMA $<5 \text{ pgr/mL}$ (<10 con RIA) indica origen suprarrenal. Si detectable ($>5-15$) es ACTH dependiente. Si se sospecha un ectópico es preciso determinar la ACTH mediante RIA convencional ya que pueden existir moléculas de ACTH aberrantes que no se determinan mediante IRMA.
- Cosecreción ectópica hasta en el 70% de uno o varios de los siguientes: calcitonina, gastrina, somatostatina, PP, VIP, HCG, glucagón, alfa subunidad, CRH, GHRH, CEA.
- Prueba de supresión fuerte con DXT (2mgr/6h/2d): si suprime cortisol urinario o el plasmático en más del 90% sobre el basal se procede a

excluir el Cushing ectópico con una S del 83% y una E de casi el 100%. La administración en una toma o IV no aportan mejoras.

- Estimulación con CRH (100µgr): Si cortisol plasmático aumenta >20% del basal se procede al diagnóstico de Cushing central con S del 91% y E del 95%. Si ACTH aumenta >50% de la basal idem con S de 86% y E de 95%.
- Estimulación con desmopresina (DDAVP 10µgr): Se determina ACTH y cortisol cada 15 min la 1ª hora y cada 30 la segunda. Un aumento de cortisol plasmático >20% del basal se procede al diagnóstico de Cushing central con S de 84% y E de 83%. También puede ser útil para distinguirlo del pseudocushing. Existe una elevación de > 6 pmol/L de ACTH en el Cushing (S: 86.8%; E: 90.7%)
- Estimulación con CRH (100 mcg) + DDAVP (10 mcg): en una pequeña serie de 22 pacientes existió una S de 100% y E de 100% para un punto de corte de >39% de aumento de cortisol sobre el basal para diagnóstico de Cushing central.

IMAGEN Y LOCALIZACIÓN.

- RM gadolinio: Sensibilidad de 65-75% para microadenomas. Se pueden encontrar 5-20% de incidentalomas en población general. Correlación quirúrgica sólo del 75-98% según series.
- TC helicoidal abdominal en cortes de <0'5 para lesiones suprarrenales: Casi una S del 100% y E del 100%.
- TC helicoidal en cortes finos de cuerpo, para ectópico es el método más eficaz.
- Gammagrafía con In-pentetreótido: no aporta nada al TC en cortes finos en el diagnóstico.
- Cateterismo de senos petrosos inferiores: Gradiente petroso-periférico >2 sin estimulación o >3 si se administra CRH (1mcg/kg/i.v.) o DDAVP aporta una S de 96% y una E del 100% para diferenciar el Cushing central del ectópico. Se determina la ACTH a los 2, 5 y 10 min tras la estimulación. Un gradiente interpetroso > 1.4 suele indicar la localización del microadenoma.

4. DIAGNÓSTICO CUSHING-PSEUDOCUSHING.

- Test combinado de CRH y supresión con DXT: administrar 100µgr de CRH tras la realización de prueba de supresión con DXT 0'5 mg/6h/48h. Se determina cortisol y ACTH cada 15 min durante 1 hora.

Los pacientes con Cushing tienen el cortisol plasmático a los 15 min de la infusión de CRH $>1'4$ $\mu\text{gr/dL}$ y por debajo los pseudocushing. Esta prueba aporta una S del 100% y una E del 100%.

- Test de loperamida: administrar 16mgr (*Fortasec[®] comp=2mg*) a las 8:00 con determinación de cortisol plasmático a las 3'5 horas. No suprime el Cushing ni los normales por debajo de $5\mu\text{gr/dl}$, mientras que sí lo hacen los pseudocushing. Aporta una S del 100% y una E del 93%.
- Alcoholismo: tras suprimir alcohol, el cortisol a las 0:00h es indetectable a los 5 días.

5. TRATAMIENTO DEL S. DE CUSHING.

- Cirugía de primera elección: transesfenoidal en hipofisario, laparoscópica es posible en el suprarrenal, a veces en el ectópico.
- Radioterapia si no curación con inhibidor de la esteroidogénesis.

INHIBIDORES DE LA ESTEROIDOGÉNESIS:

- Ketoconazol (*Panfungol[®] o Fungarest[®] comp 200 mg*): normaliza CLU en 81% de los Cushing en dosis de 300-400 dos veces día durante 0.5-8 meses. Es el tratamiento médico de elección. Efectos adversos (EA): aumento de transaminasas, ginecomastia, alt GI, rash.
- Mitotane 8-12 g/d consigue remisión en 82% tras 8 meses. EA: aumento de transaminasas, ginecomastia, alt GI, hipoadrenalismo permanente, hiperlipemia.
- Metopirona 750-6000 mg/d en 27 meses, normaliza CLU en 83% de los Cushing. EA: hirsutismo, HTA, hipoadrenalismo transitorio.
- Aminoglutetimida (*Orimeter[®] comp 250 mg*): dosis de 0.75-2 g/d corrige en el 42%. Mejor en combinación con metopirona. EA: sedación, rash, náuseas y anorexia y alt de la función tiroidea.

OTROS TRATAMIENTOS.

- Suprarrenalectomía quirúrgica bilateral, en casos no curados o de etiología oculta. Es posible realizarla mediante laparoscopia.
- En casos de s. de Nelson:
 - Valproato sódico (*Depakine[®] comp 200 o 500 mg*): dosis de 600 mg/d, responden algunos.
 - Octreótido: disminuye niveles de ACTH y mejora las alteraciones visuales aunque no disminuye la masa tumoral.

PATOLOGÍA SUPRARRENAL: Hiperaldosteronismos

Alvarez F., García G.

1. GENERALIDADES

- El hiperaldosteronismo primario presenta una prevalencia entre el 5-13% de los hipertensos.
- El hiperaldosteronismo primario se debe sospechar en pacientes con hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica, aunque más del 50 % de los pacientes presentan normokalemia.

2. CLASIFICACIÓN.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO (ALD \uparrow , ARP \downarrow):

- Aldosteronoma: causa más frecuente.
- Hiperplasia bilateral macro o micronodular: También llamado hiperaldosteronismo idiopático. Presentan menor HTA, hipopotasemia, niveles de aldosterona y mayor edad.
- Hiperaldosteronismo familiar tipo I: Conocido como remediable con glucocorticoides. HAD. La síntesis de aldosterona está regulada por la ACTH.
- Hiperaldosteronismo familiar tipo II: Aparece hiperplasia suprarrenal bilateral con tendencia a la formación de adenomas.
- Hiperplasia unilateral y carcinoma: Muy raros.

HIPERALDOSTERONISMO SECUNDARIO (ALD \uparrow , ARP \uparrow):

- HTA hiperrreninémica.
- Edemas.
- Síndrome de Bartter.
- Nefropatía pierde sal.

OTROS (ALD \downarrow , ARP \downarrow):

- Síndrome de Liddle.
- Tumores DOCA.
- Déficit de 11 y 17 hidroxilasa.
- Ingesta de regaliz y carbenoxolona.
- Síndrome de Cushing.

3. DIAGNÓSTICO.

INDICACIONES DEL SCREENING.

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

DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO.

- Suspender tratamiento antiHTA previo entre 2-4 sem. Replecionar al paciente de sodio y potasio antes de la evaluación (CINa 3-9g/d/2-3 días, ClK 50 meq/d). Si se precisa antihipertensivos usar doxazosina (*Cardurán Neo*[®]) o prazosín (*Miniprés*[®]) pudiéndose asociar antagonistas del calcio. Los únicos antihipertensivos que interfieren con la medición del cociente ALD/ARP son los IECAs, ARA II (aunque si la ARP está suprimida es altamente sospechoso de hiperaldosteronismo) y la espironolactona (debe suspenderse por 6 semanas). Algunos autores recomiendan la suspensión de los beta-bloqueantes durante 1 semana.
- Relación aldosterona plasmática (ng/dl) / ARP (ng/ml/h) >25, aldosterona plasmática >15 y ARP <0.5 indican que se debe proseguir el estudio. Los pacientes con HTA esencial presentan ALD/ARP entre 4-10. El cociente aldo/ARP >50 es diagnóstico. Estas determinaciones deben obtenerse por la mañana, tras haber permanecido el paciente en la cama y al menos tras tres horas de ortostatismo.
- Infusión de suero salino fisiológico 1'25 litros en dos horas o 2 litros en cuatro horas, preferiblemente entre las 8:00 y el mediodía. La aldosterona plasmática > 10 ng/dL es diagnóstico (personas sanas aldosterona plasmática < 6 ng/dL)
- Test de supresión con cloruro sódico: Se administra una dieta rica en sodio durante 3 días (2-3 gr en cada ingesta), recogiendo la orina de 24 horas en el 3^{er} día y se determinan sodio, potasio y aldosterona. La natriuria será > 200 mEq, kaliuria > 30 mEq y aldosterona > 14

mcg/24h en pacientes con hiperaldosteronismo primario. Siempre administrar suplementos de potasio al realizar el test, por la posibilidad de hipopotasemia severa.

- Otros test:
 - Test de captopril: equivalente a la infusión de salino en pacientes con riesgo de sobrecarga de volumen. Se mide la aldosterona dos horas tras 25 mgr de captopril. Un cociente ALD/ARP > 25 se considera patológico y diagnóstico de hiperaldosteronismo primario (similar a la sobrecarga salina)
 - Test de fludrocortisona: equivalente a la infusión de suero salino. Se realiza midiendo la aldosterona basal y tras 0.1mg/6h/4d de fludrocortisona. Se considera positivo cuando la aldosterona no suprime por debajo de 5ng/ml.
 - Test de furosemida: utilidad para demostrar la supresión de la ARP y examinar el cociente aldo/ARP. Se realiza tras repleción de Na^+ y K^+ hasta 120 mgr de furosemida en dosis divididas cada hora.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

- Test postural: Ortostatismo durante 2-4 horas tras reposo en cama nocturno, en el que la aldosterona disminuye o no aumenta sugiere aldosteronoma, aunque el hiperaldo remediable con GC y algunos casos de hiperplasia uni o bilateral también se comportan así. Es necesaria la evaluación simultánea del cortisol plasmático para descartar un efecto de la ACTH.
- Determinación de 18-hidroxycortisol y estudio genético para el diagnóstico de hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides. También se puede realizar una prueba de supresión con dexametasona (0.5/6h/2d) aunque no es tan fiable como las pruebas anteriores.
- TC abdominal: Realizarlo siempre tras diagnóstico bioquímico. Superior a RM.
- Cateterismo de venas suprarrenales: Es el mejor pero es invasivo. Se determina aldosterona y cortisol en vena cava inferior y ambas suprarrenales. Si existe lateralización (aldosterona/cortisol entre cada suprarrenal >2) se identifica el lugar del adenoma en el 80% de los pacientes. Se puede administrar ACTH antes de la realización del cateterismo.

- Gammagrafía: con yodocolesterol marcado o 131yodometil-19-norcolesterol siempre tras supresión con dexametasona 0'5mgr/6h durante 7 días y protegiendo el tiroides con yodo oral (Iugol X gotas/8h). Escasa utilidad.

3. TRATAMIENTO.

- Aldosteronoma e hiperplasia unilateral: de elección la cirugía mediante laparoscopia. Curación hasta del 90%, aunque a largo plazo es sólo del 69%. Si se rechaza cirugía o de rescate o como preparación quirúrgica usar espinolactona (Aldactone®) entre 25-400 mgr/d (iniciar con 12.5-50 mg/12h). Efectos adversos (EA): alteraciones gastrointestinales, ginecomastia, impotencia. Otros ahorradores de potasio como el triamtirene (*Urocauda*®) 100-300 mg/d y amiloride (Ameride®) 5 mg/12 horas. La respuesta de la TA al tratamiento farmacológico, edad, antecedentes familiares de HTA esencial, duración de la hipertensión y existencia de alteración en la función renal previa a la cirugía, son factores pronósticos de eficacia de la cirugía.
- Hiperplasia bilateral: El tratamiento farmacológico con espinolactona es de elección. Si presentara efectos secundarios importantes, se administraría amiloride (Ameride®) o triamtireno. Si no se controla la PA, asociar IECAs o antagonistas del calcio (nifedipino, nicardipino, nitrendipino). Existen estudios que demuestran la eficacia de la eplerrenona (dosis 50-400 mg/día), que actúa como un antagonista selectivo del receptor de la aldosterona, con una escasa afinidad por el receptor de andrógenos y progestágenos (aún no comercializado).
- Aldosteronismo remediable con GC: Dexametasona 2 mg/d. Si aparecen EA con el tratamiento crónico se pueden utilizar ahorradores de potasio. Consejo genético.

PATOLOGÍA SUPRARRENAL:

Feocromocitoma

Alvarez F., García G.

1. GENERALIDADES.

- Tumor del 10%: bilateral, maligno, extrarrenal, familiar. El 95% son intraabdominales (85% intraadrenales)
- Entre 0'1-1% de los pacientes con HTA tienen feocromocitoma.
- Formas familiares: Herencia autosómica dominante. Existen formas:
 - Familiar aislada: existe mutación en el gen vHL o en el gen que codifica las subunidades B y D de la succinato deshidrogenasa (SDH)
 - MEN 2a y 2b: mutación en protooncogen RET. 50% aparece feocromocitoma.
 - Von Hippel-Lindau: implicado el gen vHL. 10-20 % desarrollan feocromocitoma. En estos casos la sintomatología es menor, y sólo 1/3 son hipertensos.
 - Paraganglioma: 20% desarrollan feocromocitoma. Mutaciones similares a la forma familiar aislada.
 - Neurofibromatosis tipo 1: existe feocromocitoma en el 0.1-5.7%
- Ante un paciente con aparente feocromocitoma esporádico, se debería realizar estudio genético en los siguientes casos:
 - Paciente diagnosticado < 21 años
 - Tumor bilateral o extraadrenal
 - Paragangliomas múltiples
- Clínica: HTA mantenida y crisis (30%), HTA sin crisis (30%), sólo crisis (30%), silentes (10%). La triada sudoración, cefalea y taquicardia es sugestiva de feocromocitoma.
- Clínica atípica: sobre todo si cosecreción de otros péptidos: hipercalcemia, s. Cushing, etc. Localización vesical: crisis con micción y hematuria en 50%. Los tumores que segregan sólo epinefrina, pueden cursar con hipotensión ortostática.
- La expresión de inhibina/activina subunidad beta-B en inmunohistoquímica orienta hacia feocromocitoma benigno.

2. DIAGNÓSTICO.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

- Menopausia, tirotoxicosis, hipoglucemia, preeclampsia, crisis ansiedad, psicosis, HSA, carcinoide, etc.

INDICACIONES DEL SCREENING.

- Crisis típicas, niños con HTA, mala respuesta al tratamiento de una HTA, asociación de diabetes o hipermetabolismo a HTA, incidentaloma suprarrenal.
- Crisis HTA o shock durante cirugía, anestesia o parto.

DIAGNÓSTICO HORMONAL		
Método	Sens y espec	Punto corte
Catecolaminas orina 24h	(S100%, E98%)	Adrenalina >20ug/d. Noradrenalina >80ug/d. Conjuntas >120ug/d
Metanefrinas orina 24h	(S91%, E100%)	Metanefrinas >400 ug/d. Normetanefrina >900 ug/d.
Catecolaminas/ metanefrinas orina 3-6h tras crisis	Mayor sensibilidad y especificidad.	Ajustar para los controles de cada laboratorio.
Catecolaminas plasmáticas en crisis	En casos dudosos, también mejora SyE.	>2ng/mL, dudoso 0'5-2 ng/mL

- Cromogranina A: Su concentración no está influida por fármacos. Se encuentra elevada en el 80% de los pacientes. S: 86% E: 74%
- Las catecolaminas en plasma normales en un paciente con crisis HTA descarta feocromocitoma, pero no lo excluye si se encuentra asintomático.
- Metanefrinas en plasma: útil en formas hereditarias (S: 97%; E: 96%), disminuyendo la especificidad en las formas esporádicas

TEST DINÁMICOS.

- Provocación con glucagón: tras 1 mg IV, respuesta entre los 2 y 6 minutos. Se determinan catecolaminas en plasma que deben aumentar 3 veces el nivel basal. Indicado si clínica sugestiva con catecolaminas normales.
- Test de supresión con clonidina: 0'3 mg v.o. tras 12 horas de suspensión de fármacos antihipertensivos. Se determinan catecolaminas totales en plasma, antes y 3 h después de la clonidina. Si suprime (catecolaminas > 500 pg/mL) descarta feocromocitoma. Indicado cuando la clínica es sugestiva y las catecolaminas se encuentran elevadas pero no son concluyentes. Contraindicado en pacientes hipovolémicos.

TÉCNICAS DE IMAGEN PARA LOCALIZACIÓN.

- TAC abdominal: evitar contraste. S90-98%, E70%.
- RM abdominal: señal hiperintensa en T2. S98-100%, E70%. Preferible a TAC.
- MIBG-I-131: lectura a las 48-72h. Especialmente útil en metástasis, extradrenales, recidivas. S90%, E95-100%.
- Otros: arteriografía, cateterismo venoso, eco, PET, octreoscan.

3. TRATAMIENTO.

CRISIS HIPERTENSIVAS.

- Fentolamina (*Regitina*[®]: amp 10 mg). Dosis de 1-5 mg en bolo IV. Se puede repetir cada 5 minutos. Duración del efecto 10-15 min. También infusión continua de 1 mg/min (5 amp en 500 cc SG 5%, a 60 ml/h).
- Nitroprusiato (*Nitroprussiat*[®]: amp 50 mg). Infusión de 0'1-5 µg/kg/min (5 amp en 250 cc SG5% comenzar a 5 ml/h y subir hasta 20).

TRATAMIENTO PREOPERATORIO.

- Alfabloqueo: clásicamente empleado de inicio para disminuir mortalidad perioperatoria, aunque no ha sido demostrado en estudios recientes. Sólo administrar en pacientes con HTA no controlada. Prazosín (*Minipres*[®]: comp 1, 2 y 5 mg) comenzando con 1 mg/8h hasta máximo de 60mg/d o doxazosina (*Carduran neo*[®] comp. 4 y 8 mg). Ambos son alfa-bloqueantes selectivos. Fenoxibenzamina (*Dibenzylina*[®] caps 10 mg). Bloqueante no selectivo. Comenzar con 10mg cada 12 horas, aumentando 10-20mg cada 4 días, hasta 40-80/d. Algunos precisan dosis mucho más altas. Conlleva la aparición de taquicardia.
- Antagonistas del calcio: De deben asociar a los alfabloqueantes selectivos en caso de no control tensional (nifedipino 30-90 mg/día)
- Betabloqueo: cuando aparezcan taquicardia o arritmias con Propranolol (*Sumia*[®] comp 10 y 40 mg): 10 mg/8h VO. Si arritmias 0'5-2 mg en bolo cada 5-10 min hasta control (máximo 10mg). El labetalol (*Trandate*[®]) en dosis de 2 mg/Kg i.v. en la intervención quirúrgica parece ser de utilidad en pacientes sin preparación previa.

MANEJO DURANTE LA CIRUGÍA.

- Realizar una infusión intravenosa de 2000 ml de SS 0'9% las 12 horas previas para evitar hipotensiones severas tras la resección.

- Evitar fármacos liberadores de catecolaminas.
- La cirugía laparoscópica es posible pero está contraindicada en tumores >8-10 cms o sospecha de malignidad.

POSTOPERATORIO.

- La ausencia de bache hipotensor indica la persistencia tumoral. Existe una recidiva de un 5-10% de los casos.
- Las complicaciones son más frecuentes en función del tamaño, secreción elevada e hipertensión severa preoperatoria.

4. SEGUIMIENTO.

- Benignos supervivencia 95% a los 5 años. Recidivan 5-10%.
- Catecolaminas/metanefrinas a los 15 días tras la cirugía.
- Revisiones a los 1,3,6 y 12 meses, luego anual durante 5 años.
- MIBG sistemática para recidiva o metástasis.

5. SITUACIONES ESPECIALES.

INFANCIA.

- Precisan tratamiento preoperatorio de mayor duración. Ajustar los valores de catecol/metan para edad.

FEOCROMOCITOMA Y EMBARAZO.

- Gestación: si diagnóstico antenatal mortalidad 15% fetal y casi nula materna. Si no, en el parto mortalidad maternofetal 50%.
- Suelen presentar crisis hipertensivas con el decúbito por la compresión del útero.
- Se determinan catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 h y se puede realizar RMN.
- Diagnóstico 1º o 2º trimestre: cirugía previa preparación con alfabloqueo, asumiendo el riesgo de aborto espontáneo dada la alta mortalidad materna.
- Diagnóstico 3º trimestre: alfabloqueo hasta viabilidad fetal y luego cesárea con resección tumoral en mismo acto quirúrgico.

MALIGNO.

- Supervivencia 50% a los 5 años. Lo principal es la cirugía lo más extensa posible. Otras posibilidades paliativas:

128 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

- Quimioterapia CVD (ciclofosfamida, vincristina, dacarbacina): no ha demostrado aumento de supervivencia. Mejoría sintomática en 30% en 2 años.
- Alfa-metil-metirosina (*Demser*[®]): 250-500 mg/6-8h hasta máximo de 4g/d.
- MIBG-I-131: dosis repetidas cada 3-6 meses con respuesta de reducción tumoral parcial de un 50% de la masa en un 50% de los pacientes durante 2 años.
- Radioterapia de las metástasis óseas.

PATOLOGÍA SUPRARRENAL: Hirsutismo y virilización

Botella JI., Valero MA.

1. DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA.

- **Hirsutismo** es la presencia de vello terminal en la mujer en un patrón de varón y afecta entre un 5 y 10% de todas las mujeres. Debe considerarse como un signo de enfermedad endocrino-metabólica.

CAUSAS DE HIRSUTISMO

- Síndrome de ovario poliquístico (70-85%).
 - Hirsutismo idiopático (5-15%).
 - Déficit tardío de 21 hidroxilasa (2-10%).
 - Hiperandrogenismo con insulinoresistencia y acantosis (2-4%).
 - Farmacológico (1-3%).
 - Neoplasia (0,1-0,3%).
 - Causas no androgénicas (acromegalia, Cushing, porfiria, otras enfermedades cutáneas, etc.): muy poco frecuentes.
- **Hipertricosis** es el aumento de la densidad y grosor del vello en las zonas normales de distribución del mismo en la mujer y no suele reflejar patología hormonal.
 - **Masculinización** es la aparición de caracteres sexuales secundarios típicamente masculinos que incluye al hirsutismo, acné, alopecia.
 - **Virilización** es el grado máximo del anterior, que incluye además la clitoromegalia y el aumento del tamaño de los labios menores. Este último debe considerarse como un signo grave pues suele deberse a tumores malignos secretores de andrógenos (arrenoblastoma ovárico, carcinoma suprarrenal virilizante). Igualmente es un dato de alarma si el cuadro se inicia tiempo tras la pubertad y es rápidamente progresivo.
 - **Desfeminización** es la pérdida de caracteres sexuales secundarios femeninos que incluye la atrofia mamaria y el aumento de masa muscular que igualmente son raras en trastornos funcionales y obliga a descartar neoplasia.

2. EVALUACIÓN CLÍNICA.

ANAMNESIS.

- Preguntar por antecedentes familiares, especialmente de hirsutismo, alteraciones menstruales, obesidad, DM e hipertensión arterial.
- Fecha de menarquia y pubarquia.
- Fecha de inicio del hirsutismo y evolución temporal. Antecedentes de toma de fármacos que pudieran producir hirsutismo.
- Menstruaciones (periodicidad, duración e intensidad). Aparición de atrofia mamaria, acné, galactorrea o signos de virilización.

EXPLORACIÓN FÍSICA.

- Evaluar hirsutismo según la escala de Ferriman-Gallway modificada. Valora desde 0 (nada) a 4 (francamente varonil) 9 puntos: Bigote, mentón, torax, abdomen superior e inferior, zona superior del dorso, zona lumbar, brazo y muslo. Se considera patológico cuando es mayor de 8 puntos totales.
- Exploración general incluyendo mamas, genitales externos y signos sugestivos de hipercortisolismo.

3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

PRUEBAS DE LABORATORIO.

- Se solicitará analítica en fase folicular precoz (5^o-9^o día del ciclo), que incluya determinaciones basales de testosterona total, SHBG, androstendiona, DHEA-s, prolactina, TSH, LH, FSH, 17-OH-progesterona. No se debe medir directamente la testosterona libre salvo mediante equilibrio de diálisis.

VALORES HORMONALES DE REFERENCIA EN EL HIPERANDROGENISMO

Testosterona total	< 0,65 ng/mL
Índice androgénico libre*	< 5
Testosterona libre**	< 1 ng/dL o < 35 pmol/L
DHEA-s	< 3500 ng/mL
Androstendiona	< 4,5 ng/mL
17-OH-progesterona	< 1 ng/mL
TSH	0,3 - 5 mU/L
Prolactina	5-25 ng/mL

*Calculado como testosterona (nmol/L x 100) / (SHBG nmol/L).

**Mediante la fórmula de Vermeulen (ver bibliografía).

- En caso de llegar a una sospecha diagnóstica concreta (SOP o déficit de 21 hidroxilasa) puede ser necesario un estudio más extenso (ver más abajo).

HIRSUTISMO IDIOPÁTICO.

- Es leve o moderado, asociado o no a acné.
- No presenta alteraciones menstruales y sí ciclos ovulatorios.
- Determinaciones hormonales normales.
- No existe mutación de las enzimas relacionadas con la esteroidogénesis ni de los receptores androgénicos.
- Pruebas de imagen sin hallazgos.

ORIGEN NEOPLÁSICO.

- Tumor suprarrenal si DHEAS >8000 ng/ml ò >4000 ng/ml si la mujer es posmenopáusica.
- Tumor ovárico si la testosterona $>1,5-2$ ng/ml o >1 si la mujer es menopáusica.
- Si aparece virilización intensa y/o hirsutismo de rápida evolución y/o comienzo en edades tardías.
- En éstos casos, solicitaremos pruebas de imagen:
 - Ecografía ovárica: No hay que pedirla de rutina, puesto que una ecografía normal no descarta un SOP, y la presencia de quistes no es suficiente para hacer el diagnóstico. La presencia de un sólo quiste >16 mm, suele reflejar un folículo maduro, que desaparecería al ovular. Su persistencia o la presencia de un tumor sólido, obliga a descartar un tumor ovárico.
 - TAC o RMN abdominal para descartar un carcinoma suprarrenal y otras neoplasias malignas productoras de andrógenos.

4. TRATAMIENTO.

TRATAMIENTO DERMOCOSMÉTICO.

- El tratamiento farmacológico produce mejoría a partir del 3^o-6^o mes, mientras tanto, se puede realizar tratamiento dermocosmético:
 - Decolorante. Puede ser útil en mujeres de piel clara.
 - Rasurado con cuchilla o maquinilla eléctrica.
 - Depilación con pinzas para pelos aislados de cejas, mentón o periareolar.

- Depilación con cera. Se suele realizar cada 2-6 semanas.
- Depilación con sustancias químicas. Tiene una duración mayor que la cera.
- Una vez la paciente cumple tratamiento farmacológico prolongado, se pueden utilizar métodos dermocosméticos más eficaces y definitivos:
 - Depilación mediante electrolisis. Más eficaz que los anteriores y puede ser definitivo con métodos modernos y en manos expertas.
 - Depilación con láser. No es totalmente definitivo y puede producir áreas hipocrómicas en pieles muy pigmentadas. Sin embargo en zonas extensas es más cómodo y rápido que la electrolisis.

HIRSUTISMO IDIOPÁTICO.

- Se tratarán con antiandrógenos. Estos medicamentos deben acompañarse de un método anticonceptivo seguro para evitar feminización del feto masculino. Las pacientes no deben quedarse embarazadas antes de tres o cuatro meses después de su suspensión.
- Acetato de ciproterona (*Androcur[®] comp 50 mg*): Es el único antiandrógeno aprobado en España para su uso en hiperandrogenismo. Debe acompañarse de estrógenos para evitar atrofia endometrial. Posología: 50-100 mg/24 h durante los primeros 10 días del ciclo, acompañado de *Diane 35[®] o Diane Diario[®]*. No es necesario administrar estrógenos en mujeres histerectomizadas y posmenopaúsicas (*Androcur[®] 1 comp/d*).
- Espironolactona (*Aldactone[®] comp. de 25 y 100 mg*): de 50-200 mg/d, administrándose habitualmente 100 mg/d. Efectos adversos: disminución de la libido, alteraciones menstruales, mastodinia, cefalea, vértigos, náuseas, vómitos.
- Finasteride (*Proscar[®] comp 5 mg*). Posología 5 mg/d. Efectos adversos: disminución de la libido, cefalea, náuseas y piel seca (20%).
- Flutamida (*Prostacur[®] comp 250 mg*). Es más eficaz que el finasteride. Posología: 250 mg/día. Efectos adversos: disminución de la libido, cefalea, náuseas y piel seca (60%). Utilizando dosis de 250-500 mg, se ha visto hepatotoxicidad transitoria leve. Utilizando 750-1500 se han descrito fallos hepáticos severos.

OTRAS CONSIDERACIONES.

- Hirsutismo inducido por medicamentos. Se debe suspender o cambiar el fármaco si es posible. La mejoría puede ser lenta o incompleta y puede no obviar un estudio endocrinológico.
- Duración del tratamiento: debe ser mantenido a largo plazo, recomendándose al menos por 3-4 años.
- La administración combinada de fármacos induce una reducción más temprana de la puntuación del hirsutismo y una mayor eficacia.

5. SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

- La definición actual es la del NIH de 1990 según los cuales se precisan tres criterios para su diagnóstico: 1) hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, 2) oligoanovulación y 3) exclusión de hiperprolactinemia, hipercortisolismo, tumores secretores de andrógenos e hiperplasia suprarrenal congénita.
- Actualmente la presencia de ovarios micropoliquísticos no forma parte de los criterios diagnósticos, aunque es un dato que lo apoya y es considerado fundamental para otros.
- La prevalencia del SOP es variable según los estudios pero en nuestro país afecta al 6,5% de las mujeres en edad fértil.
- La frecuente asociación familiar sugiere una causa genética, pero parece de carácter poligénico y todavía no existe uno o unos candidatos claros.

FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA.

- En la actualidad se piensa que la insulinoresistencia de estas pacientes y el hiperinsulinismo resultante facilitaría la secreción de andrógenos tecales estimulada por la LH. Ello es consistente con la asociación de este síndrome al síndrome plurimetabólico y a la falta de anomalías claras en los genes de las enzimas esteroideogénicas.
- El SOP es un trastorno de inicio peripuberal, progresivo y crónico con un amplio espectro de manifestaciones clínicas: hirsutismo, masculinización, oligoanovulación, infertilidad y alteraciones metabólicas asociadas (obesidad, dislipemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, etc.).

DIAGNÓSTICO.

- Además de lo dicho anteriormente sobre el hirsutismo y la virilización, la valoración de la existencia de ovulación puede realizarse mediante la determinación de progesterona en fase lútea (22-24 día del ciclo), en cuyo caso será mayor de 5-6 ng/mL. También es posible mediante valoración diaria de temperatura rectal durante tres ciclos menstruales. La ovulación produce un aumento en la temperatura en 3 décimas a las 48 horas de la ruptura del folículo.
- Evaluación completa de posibles factores de riesgo cardiovascular asociados, así como la insulinorresistencia. El método más barato y preciso a la vez para grandes poblaciones es la determinación de insulina y glucemia tras el ayuno nocturno y el cálculo de la sensibilidad a la insulina mediante métodos HOMA o QUICKI (ver bibliografía).

TRATAMIENTO.

- Recomendaciones dietéticas o dietas hipocalóricas junto con ejercicio físico para pérdida de peso. Abandono del tabaco.
- Tratamiento del hirsutismo con medidas cosméticas (ver arriba).

Si la paciente no desea fertilidad:

- Anticonceptivos orales, siendo los de mayor eficacia *Diane*[®] (35 µg de etinilestradiol + 2 mg de ciproterona) u otros con gestágenos de tercera generación con actividad androgénica nula (*Microdiol*[®] etinilestradiol y desogestrel).
 - Antes de comenzar con el tratamiento, hay que realizar un test de embarazo, y lo mismo si no se produce menstruación una vez terminado el ciclo. Si la paciente presenta amenorrea prolongada o sangrados importantes durante el ciclo, se realizará una ecografía para visualización del endometrio.
 - Efectos adversos del acetato de ciproterona: ganancia de peso, disminución de la libido, náuseas, cefalea, mastodinia, alteraciones menstruales.
 - Contraindicaciones: mayor de 35 años fumadora, mayor de 45 años no fumadora, HTA, antecedentes de tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda, alteraciones de la función hepática, sospecha de neoplasia dependiente de estrógenos.
- Antiandrógenos (ver arriba).

Si existe deseo de fertilidad:

- Fármacos que disminuyen la resistencia insulínica como la metformina (*Dianben® comp. 850 mg*). Ha demostrado la disminución de la insulinoresistencia, la normalización del ciclo, el aumento de la fertilidad inducida por clomifeno sin efecto teratogénico, la reducción del hiperandrogenismo ovárico y la mejora del hirsutismo. Las dosis habitualmente empleadas son de 850 mg/2v/d o 500 mg/3v/d.
- Tratamiento de infertilidad. Antes de iniciar el tratamiento, debe realizarse un estudio básico de la pareja, incluyendo seminograma.
 - Citrato de clomifeno: el 80% de las mujeres con SOP consiguen ovular, y el 50% se quedan embarazadas. Posología: 50 mg/d, los días 5-9 del ciclo menstrual. Si no se produce ovulación, subir a 100 mg, y si tampoco es eficaz, se sube a 150 mg.
 - Asociación de clomifeno y metformina.
 - Administración de LH y FSH.
 - Administración de LH y FSH con metformina.
 - Intervención quirúrgica. Su uso se ha abandonado, ya que el tratamiento médico es eficaz y produce adhesiones pélvicas con frecuencia que podrían dificultar la ovulación.

Fecundación in vitro.

6. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA.

Es un grupo de enfermedades, cuya causa es un déficit en la biosíntesis del cortisol, lo que lleva a un aumento de ACTH y ésta a su vez, provoca hiperplasia suprarrenal. Existen cinco enzimas implicadas. Presenta una herencia autosómica recesiva.

DEFICIT DE 21-HIDROXILASA.

- Es el más frecuente, el 90% de todas las formas, y se detecta en 1 de cada 16.000 nacimientos en la mayoría de las poblaciones.
- Se debe a mutaciones en el gen CYP21, localizado en el complejo HLA en el cromosoma 6.
- El tipo de mutación menos grave es la que determina el fenotipo.

FORMAS DE DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA

FORMA CLÁSICA	<ul style="list-style-type: none"> • Con pérdida de sal: Es la causa más frecuente (un 75% de las formas clásicas) y también lo es de pseudohermafroditismo femenino (genitales ambiguos). Hay que sospecharlo en niños con hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia y acidosis de presentación en las primeras semanas de vida. Mutaciones del tipo I236N, V237E, M239K. • Forma virilizante pura: Hay que sospecharlo en niños con pseudopubertad precoz. En las niñas produce genitales ambiguos desde el nacimiento. Mutaciones del tipo I172N.
FORMA NO CLÁSICA	<ul style="list-style-type: none"> • La clínica más frecuente es el hirsutismo (60%) seguido de la oligomenorrea (55%) y el acné (35%). Puede confundirse con el SOP. Sólo un 10% tienen infertilidad. Mutaciones del tipo V281L, P30L.

Determinaciones hormonales:

- Screening neonatal a las 48 horas mediante niveles de 17-hidroxiprogesterona. (normales de 0,2 a 1,6 ng/mL) en la forma clásica los niveles suelen ser muy superiores. Las formas no clásicas pueden no detectarse en el screening neonatal.
- En caso de screening neonatal positivo se confirmará una segunda vez o se procederá a la realización de un test genético directamente para confirmar el diagnóstico.
- En niños y adultos se procede a la determinación basal de 17-OH-P y si es >2 ng/ml implica sospecha de déficit de 21 hidroxilasa y habría que realizar un test de ACTH (test Nuvacthen con 250 μ g):
 - a) Si el valor de 17-OHP supera los 10 ng/ml, la paciente presentará un déficit de 21-hidroxilasa.
 - b) Si el valor es normal y se sigue sospechando HSC, se solicitará:
 - 11-Desoxicortisol: es el marcador del déficit de 11-hidroxilasa.
 - 17-OH-Pregnenolona: es el marcador del déficit de 3 β -hidroxi-esteroide deshidrogenasa.

Técnicas de genética molecular.

- Nos permiten realizar consejo genético en familias con un niño afecto de hiperplasia suprarrenal congénita o cuando el caso index es uno de los progenitores.

TRATAMIENTO.

Forma tardía o no clásica.

- Dexametasona (*Fortecortin[®] comp 1 mg*): 0.25-0.5 mg/día o Prednisona (*Dacortín[®] comp. 2,5 y 5 mg*): 5 a 7,5 mg en dos dosis.
- Antiandrógenos: también son útiles.

Forma clásica.

- Hidrocortisona (*Hidraltesona[®]*) 10-20 mg/m²/día en tres dosis. Se debe comenzar con dosis mayores para posteriormente ir disminuyéndolas. Administrar de 2/3 a 1/2 por la noche. Una vez finalizado el período de crecimiento, cambiaremos la hidrocortisona por dexametasona.
- Fludrocortisona (*Astonin[®]*) 0.05-0.1 mg/24h en la forma pierde sal. Se debe acompañar de 2g de cloruro sódico/día, repartidos en 3-4 tomas. Puede usarse en la forma virilizante pura para disminuir la dosis de glucocorticoides.
- Cirugía de los genitales ambiguos: preferiblemente en cirugía de un paso entre los 2 y 6 meses de edad.

PARÁMETROS DE VIGILANCIA	
CLÍNICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Edad ósea, edad cronológica, edad talla, presión arterial, peso, adrenaquia.
BIOQUÍMICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Na, K, ARP < 1 ng/ml/h. No aumentar los glucocorticoides hasta conseguir este objetivo, ajustando la dosis de mineralcorticoides antes en la forma pierde sal. • 17-OH-progesterona entre 1-10 ng/ml, sin intentar normalizarla. • Testosterona y androstendiona: normales.
SEGUIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • No se debe realizar balance en períodos de estrés y/o enfermedades intercurrentes. • Trimestral hasta los 3-4 años, y posteriormente bianual.

Diagnóstico y tratamiento prenatal.

- El consejo genético es fundamental con la mandatoria evaluación de la pareja en caso de afectación de la madre o de un feto previo.
- El tratamiento prenatal es un tema controvertido aunque la dexametasona administrada a la madre disminuye la afectación de genitales ambiguos en niñas. La dosis recomendada es de 20 µg/kg/d dividida en tres dosis. No hay teratogenia ni abortos con este tratamiento.
- En caso de afectación de los dos progenitores y confirmado el embarazo, se debe comenzar el tratamiento antes de la 6 semana de la gestación. Luego se realiza una biopsia de vello cordial y en caso de sexo femenino se continuaría el tratamiento hasta tener el genotipo. En caso de afectación de gen del CYP21 se mantiene el tratamiento hasta el nacimiento.

DEFICIT DE 11-HIDROXILASA.

- Sospecha clínica y tratamiento igual al déficit de 21-hidroxisilasa, pero no necesitan sal y pueden precisar hipotensores.
- Niveles hormonales:
 - 11-desoxicortisol >1.56 µg/dl.
 - ARP disminuída.
 - Relación D4/17-OHP>1-2 indica diagnóstico de déficit de 11-hidroxisilasa.
 - Relación D4/17-OHP<0.5 indica diagnóstico de déficit de 21-hidroxisilasa.

DEFICIT CONVERSION DE COLESTEROL-PREGNENOLONA

- Presentan un síndrome pierde sal, insuficiencia suprarrenal y pseudohermafroditismo masculino. Precisan tratamiento sustitutivo completo.

DEFICIT DE 3-B-HIDROXISTEROIDE DESHIDROGENASA.

- La forma clásica produce insuficiencia suprarrenal, pseudohermafroditismo masculino y virilización en la mujer, el síndrome pierde sal no es constante. La forma no clásica es igual al déficit de 21-hidroxisilasa.
- Diagnóstico: Por medición de 17-hidroxi pregnenolona (>18 ng/dl indica su diagnóstico).
- Tratamiento: Igual que el déficit de 21-hidroxisilasa.

DEFICIT DE 17-HIDROXILASA.

- Provoca hipertensión, retención sódica, hiperpotasemia, alcalosis metabólica y pseudohermafroditismo masculino con falta de pubertad en ambos sexos.
- Diagnóstico: Por medición de progesterona y pregnenolona.
- Tratamiento: Igual que el déficit de 11-hidroxilasa.

PATOLOGÍA DEL TIROIDES: Bocio

Botella JI., Valero MA.

1. DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA.

- Se entiende por bocio el aumento del tamaño de la glándula tiroidea. Dependiendo del tamaño se divide en los grados: 1A no visible y sólo palpable sobre el cartílago tiroideos, 1B sólo visible con el cuello en hiperextensión y claramente palpable; 2 visible con el cuello en posición normal; 3 visible a distancia y de gran tamaño.

CAUSAS DE BOCIO

- Déficit de yodo.
 - Tiroiditis de Hashimoto, otras.
 - Bociógenos: amiodarona, antitiroideos, litio, contrastes y otros compuestos yodados, etc.
 - Alteraciones congénitas.
 - Hemiagenesia tiroidea.
 - Quistes tiroglobulosos.
 - Dishormonogénesis (mutación en el gen del NIS, peroxidasa, pendrina, tiroglobulina, desyodinasas, etc.).
 - Enfermedades inflamatorias e infiltrativas. Histiocitosis, cistinosis. Tumores.
-
- El bocio simple o no tóxico, difuso o multinodular, se define como aquel que no se asocia a hiper o hipotiroidismo y que no se debe a inflamación ni a neoplasia. El término se suele restringir a la forma esporádica para diferenciarla del endémico (el que afecta a más del 10% de la población). En este capítulo nos centraremos en esta forma de bocio.
 - **Bocio simple difuso:** La causa más frecuente es el déficit de yodo aunque otros mecanismos que alteran los niveles intratiroideos de yodo pueden producirlo.
 - **Bocio multinodular no tóxico:** los nódulos tiroideos múltiples son (hasta un 50% en series de autopsias y ecografías en mujeres mayores de 55 años). Dentro de las causas de bocio multinodular la más importante es el bocio simple (más frecuentemente por déficit

de yodo) que con el tiempo produce nódulos múltiples y que incluso pueden acabar en un bocio multinodular tóxico.

2. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

- Puede existir clínica de hiper o hipotiroidismo en casos determinados (ver capítulos correspondientes). En el caso del bocio simple la función tiroidea es normal y la clínica depende del tamaño del bocio, es decir, de la compresión de órganos adyacentes (disfagia, disnea, sensación de opresión cervical).
- En casos de bocios muy grandes e intratorácicos puede existir la compresión vascular con síncope en la elevación de los brazos por encima de la cabeza (signo de Pemberton).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

- Solicitar niveles de TSH para valorar la función tiroidea.
- Determinación de anticuerpos antitiroideos para descartar procesos autoinmunes en fase de eutiroidismo.
- La ecografía cervical y radiografía de tórax (descartar bocio intratorácico y compresión traqueal) forman parte del estudio de imagen.
- Los nódulos predominantes en un bocio multinodular sí deben investigarse ya que presentan una tasa de malignidad del 5%, es decir, similar a la del nódulo tiroideo solitario (ver tema de nódulo y cáncer de tiroides).

3. TRATAMIENTO DEL BOCIO SIMPLE.

SI NO EXISTE CLÍNICA COMPRESIVA:

- Dosis supresoras de levotiroxina, cuya utilidad debe ser valorada a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento. Si tras ese periodo de tiempo no se ha producido disminución del tamaño tiroideo, la probabilidad de que se produzca en el futuro es escasa, y dado que dicho tratamiento provoca un aumento de riesgo de aparición de fibrilación auricular, así como consecuencias negativas sobre el hueso, el tratamiento no debería mantenerse.
- Administración de I-131, que en la mayoría de los pacientes consigue una reducción del tamaño tiroideo del 50%, siendo más

efectiva en aquellos bocios de menor tamaño y cuando los nódulos son menores de 2 cms. En estos pacientes se deben realizar determinaciones periódicas de hormonas tiroideas al existir riesgo de desarrollar hipotiroidismo en un futuro.

- Sal yodada en cantidades apropiadas en casos de déficit de yodo. Evitar el exceso de yodo en bocios grandes o con nódulos de más de 2-3 cms porque puede desencadenarse un fenómeno de Jod-Basedow.
- Vigilancia clínica ya que el bocio simple puede ser estable en una parte importante de los pacientes.

EN CASO DE CLÍNICA COMPRESIVA:

- El tratamiento de elección es la tiroidectomía subtotal, generalmente seguida de tratamiento con levotiroxina.

EN CASO DE BOCIO MULTINODULAR:

- El tratamiento es similar al del bocio simple, aunque el I-131 ha demostrado eficacia clara en estudios amplios, tanto en el bocio multinodular eutiroideo como en el pretóxico (hipertiroidismo subclínico con TSH suprimida y T4L y T3L normales).
- El tratamiento supresor con levotiroxina es menos eficaz en el bocio multinodular que en el bocio simple difuso.

PATOLOGÍA DEL TIROIDES: Hipotiroidismo *Botella JI., Valero MA.*

1. ETIOLOGÍA.

- El déficit de yodo es la causa más frecuente de bocio y de hipotiroidismo en el mundo. Sin embargo, la causa más frecuente de hipotiroidismo en las áreas con ingesta de yodo adecuada es la patología tiroidea autoinmune en la actualidad. Otras causas se recogen en la siguiente tabla:

ETIOLOGIA DEL HIPOTIROIDISMO

- Déficit de yodo (causa más frecuente en todo el mundo).
- Tiroiditis de Hashimoto (más frecuente en países desarrollados).
- Ablación: postradioyodo, postcirugía, postradioterapia externa.
- Hipoplasia o aplasia.
- Déficit congénito de biosíntesis.
- Hipopituitarismo.
- Bociógenos: yodo, antitiroideos, litio.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

- Clínicamente el hipotiroidismo es mejor tolerado y las manifestaciones son más inespecíficas cuanto más lentamente se desarrolla que en aquellos casos de hipotiroidismo agudo tras la tiroidectomía o ante la suspensión del tratamiento supresor con tiroxina en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides como preparación a un rastreo con radioyodo. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los síntomas predominantes son inespecíficos tales como cansancio, estreñimiento, somnolencia, alteración en la concentración, etc.

3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA.

- Importante la historia familiar para detectar defectos de la biosíntesis. Hipoacusia en el s. Pendred. Lugar de residencia para valorar posibilidad de déficit de yodo en áreas de bocio endémico.

Antecedente de otras enfermedades autoinmunes, de ingesta de bociógenos, etc.

- Palpación tiroidea para determinar la existencia o no de bocio que puede orientar a la etiología en algunos casos.

ANALÍTICA Y DETERMINACIONES HORMONALES.

- Analítica de rutina: aumento del colesterol sérico (más frecuente en el primario), de CPK, LDH y GOT.
- Anemia perniciosa hasta en un 12% de los casos (asociado a autoinmunidad).
- ECG: bradicardia, disminución de amplitud de los complejos QRS e inversión de la onda T.
- Determinación de TSH: que aumenta en el hipotiroidismo primario y está normal o indetectable en el hipotiroidismo hipofisario. Si se sospecha este último caso se debe solicitar T4L para confirmar el diagnóstico en caso de que la TSH sea normal. En algunos casos puede ser preciso el diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo central y síndrome de enfermedad sistémica eutiroides. En este último cuadro existe siempre una disminución de la T3L y aumento de la rT3 que puede acompañarse de disminución de TSH, incluso de T4L.
- Anticuerpos antitiroideos: La determinación de Acs anti-TPO (peroxidasa tiroidea) y Acs anti-TG (tiroglobulina) pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial. Estos son positivos en las tiroiditis autoinmunes en el 90-100% de los casos.
- Importante descartar la asociación a otras patologías autoinmunes (DM tipo 1, adrenalitis autoinmune, vitíligo, anemia perniciosa, celíaca, etc.).

4. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO.

- En la mayoría de los pacientes el tratamiento es de por vida, a no ser que la causa del hipotiroidismo sea transitoria, como la tiroiditis subaguda o indolora, o el hipotiroidismo por fármacos o bociógenos.
- Descartar antes del tratamiento insuficiencia suprarrenal concomitante en casos de hipotiroidismo central o causa autoinmune con clínica sugestiva o presencia de otras enfermedades autoinmunes, ya que si ésta existe y se comienza el tratamiento con hormona tiroidea

antes de la sustitución con glucocorticoides, se puede desencadenar una crisis suprarrenal.

- En la actualidad se acepta que el tratamiento sustitutivo se realiza con T4 por vía oral (levotiroxina). Se recomienda empezar por dosis de 50-100 µg/d (*Eutirox® comp. 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg; Levothroid® comp 50 y 100 µg; Dexnon® comp 100 µg*) en gente sana y joven e ir incrementando la dosis cada 4-6 semanas para normalizar la TSH en el hipotiroidismo primario y la T4L en el central. En pacientes ancianos o con hipotiroidismo de larga evolución se recomienda empezar por 25 µg/d. En pacientes con cardiopatía isquémica o arritmias empezar por 12'5 µg/d, incluso en régimen de ingreso si existe inestabilidad cardíaca.

SITUACIONES ESPECIALES.

- **Hipotiroidismo subclínico** (T4 y T3 normales, TSH elevada). Depende de los niveles de TSH y la situación clínica del paciente (ver tabla).

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO	
TSH 5-10 µU/mL	TSH > 10µU/mL
<ul style="list-style-type: none"> • Indicado en: niños y embarazadas. • Recomendado en: mujeres en edad fértil, bocio, dislipemia, anticuerpos antitiroideos positivos, clínica sugestiva de hipotiroidismo. • Desaconsejado en: ancianos o cardiópatas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los pacientes en esta situación deben tratarse.

- **Hipotiroidismo en la gestación:** existe evidencia de que el hipotiroidismo materno durante la gestación puede ser causa de alteraciones neurológicas en los niños. Estas alteraciones en el cociente intelectual, así como el cretinismo por déficit de yodo de la madre, son irreversibles y sólo se pueden prevenir con un adecuado aporte de yodo en la gestación, con suplementos extras de 200 a 400 µg/d, en las zonas con ingesta pobre en yodo. Es fundamental un screening precoz en la mujer embarazada tan pronto como en la primera visita ginecológica, así como la necesidad de aumentar las dosis de tratamiento con levotiroxina entre un 30 y un 50%, es decir,

de 50 a 100 μg en las mujeres con hipotiroidismo previo en tratamiento sustitutivo, requerimientos que van aumentando a medida que avanza la gestación.

- **Hipotiroidismo en los niños:** el aclaramiento de T4 es más rápido que en los adultos, de tal manera que se precisan dosis más altas (ver tabla). El objetivo es mantener la TSH en el rango bajo de la normalidad (0.5 a 1.5 mU/L) y la T4L en el rango alto de la normalidad.

DOSIS DE TIROXINA EN NIÑOS	
Edad 1 a 3 años	4 a 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Edad 3 a 10 años	3 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Edad 10 a 16 años	2 a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$

5. COMA MIXEDEMATOSO.

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA.

- Es la situación de disminución del nivel de conciencia en el seno de un hipotiroidismo extremadamente severo en el que se dan 4 manifestaciones principales: coma, hipotermia, aumento de CK y la presencia de un factor precipitante del cuadro:
 - Un 35% de los pacientes tienen antecedente de proceso infeccioso, fundamentalmente respiratorio o urinario.
 - Susceptibles de intoxicación medicamentosa: amiodarona, beta-bloqueantes, litio, sedantes y tranquilizantes.
 - Situaciones que aumentan las necesidades energéticas: frío, cirugía, traumatismos, enfermedad aguda intercurrente.
 - Abandono del tratamiento sustitutivo de forma brusca.
- Su incidencia es muy baja (menos de 200 casos en la literatura) y afecta con más frecuencia a mujeres de más de 50 años.

DIAGNÓSTICO.

- En el diagnóstico: hipotermia (75%), hipoventilación e hipercarbia, bradicardia, cardiomegalia, derrame pericárdico a veces, QT largo, HTA diastólica, somnolencia, letargia o coma, estreñimiento, hiponatremia con o sin SIADH, falta de leucocitosis, anemia moderada.

- Complicaciones: pseudobstrucción o íleo paralítico, susceptibilidad a infecciones graves.

TRATAMIENTO.

Medidas generales.

- Mantener en habitación a 20-25°C. Recalentar con mantas. Nunca calentar de forma activa porque produce vasodilatación periférica e hipotensión.
- Vigilar la función respiratoria.
- Remontar la TA si hipotensión.
- Si hipoglucemia poner suero glucosado. Los corticoides ayudan.
- Restricción hídrica para la hipoNa. Si <125 meq/L administrar salino hipertónico y furosemida.

Glucocorticoides.

- Hidrocortisona (*Actocortina*®, amp 100, 200 mg) 100 mg/6h, luego ir bajando en 24h a 50-100 al día durante 7 días, luego si se confirma insuficiencia suprarrenal concomitante mantener dosis de sustitución.

Hormona tiroidea.

- Monoterapia LT3: 12'5 μ g/6h VO o IV.
- Combinada LT3 + LT4: Bolo de 200-300 μ g de LT4, seguido de 100 μ g/d IV, al tercer día 50 μ g/d VO o IV. Conjuntamente LT3 10 μ g/8h hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de T4.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.

- La mortalidad global es de un 50-80% según las series.
- La recuperación comienza con aumento de la temp y frec cardíaca en las primeras 8-12h. La falta de recuperación de la hipotermia en 2-3d se asocia a mal pronóstico.

PATOLOGÍA DEL TIROIDES: Hipertiroidismo*Alvarez F., García G.***1. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.**

ETIOLOGIA DEL HIPERTIROIDISMO	
AUTONOMÍA FUNCIONANTE DEL TIROIDES	TIROTOXICOSIS SIN AUTONOMÍA FUNCIONANTE TIROIDEA
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Graves. - BMNT y adenoma tóxico. - Tumores productores de TSH y hCG. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tiroiditis. - Tirotoxicosis facticia. - Struma ovarii. - Metástasis funcionantes de carcinoma folicular.

- Determinación de TSH: que disminuye en el hipertiroidismo primario y está aumentada o normal en el hipertiroidismo hipofisario. Si se sospecha este último caso se debe solicitar RM craneal y determinación de alfa-subunidad para diferenciar el adenoma productor de TSH de la resistencia a hormonas tiroideas (en ésta hay un cociente molar subunidad- α /TSH <1).
- Determinación de hormonas tiroideas: Se demostrará la elevación de la T4L en los casos de hipertiroidismo. Es posible la existencia de T4L normal con T3L elevada (T3 toxicosis) en casos de enfermedad de Graves o BMNT en ancianos.
- Anticuerpos antitiroideos: La determinación de Acs anti-TPO (peroxidasa tiroidea) y Acs anti-TG (tiroglobulina) pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial. Estos son positivos en la enfermedad de Graves en el 50-80% de los casos. La determinación de TSI (anticuerpos anti-receptor TSH) son positivos en el 80-95% de los casos.
- La gammagrafía con I-131, I-123 o Tc-99: En el bocio multinodular hiperfuncionante la imagen gammagráfica muestra una captación irregular con múltiples nódulos en diversos estados funcionales (calientes, templados y fríos), en el adenoma tóxico hay un solo nódulo que suprime al resto de la glándula y en la enfermedad de Graves la captación es homogénea y difusa en un tiroides globalmente aumentado de tamaño. En el caso de hipertiroidismo sin autonomía funcional del tiroides, la gammagrafía es fría.

- El hipertiroidismo subclínico se define por la existencia de TSH suprimida con hormonas periféricas dentro de la normalidad. Se distingue el hipertiroidismo subclínico endógeno (asociado a BMN o Graves) y exógeno (por administración de levotiroxina)
- Se deben descartar situaciones que se asocian a TSH disminuida como el síndrome de enfermedad sistémica eutiroides o la administración de dopamina o glucocorticoides.
- La progresión de hipertiroidismo subclínico a clínico es del 5% al año en el BMN, siendo menor en la enfermedad de Graves.
- El tratamiento de la forma exógena se realiza disminuyendo la dosis de levotiroxina hasta alcanzar cifras de TSH normales. El tratamiento de la forma endógena es más controvertido. Los pacientes con fibrilación auricular, osteoporosis y con bocio multinodular se deberían tratar con antitiroideos y posteriormente con radioyodo como tratamiento definitivo. Si no se cumplen estas condiciones, se realizará seguimiento cada 6 meses determinando TSH, T4 y T3 libre.

2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES.

ANTITIROIDEOS.

Indicaciones y dosificación.

- Tratamiento de elección en pacientes tóxicos o alteraciones médicas de base (en Europa y España son de primera elección en todos los casos, excepto quizá en mayores de 50 años, en los que se prefiere radioyodo).
- Dosis inicial para conseguir eutiroidismo: Metimazol (*Tirodri® comp 5mg*) o carbimazol (*Neotomizol® comp 5mg*) 30-40 mg/d (se puede dar la dosis en una sola toma al día) o propiltiouracilo (*PTU® comp 100mg*) 300-600 mg/d durante 6 semanas (1-2 comp/8 horas)
- Dosis de mantenimiento: entre 12 meses y 18 meses. Tratamientos más prolongados no han demostrado una mayor tasa de remisiones. Generalmente con 5-10 mg metimazol.
- Se puede realizar un tratamiento con dosis altas de tionamidas suplementadas con L-T4, aunque no ha demostrado una mayor eficacia en cuanto a remisión de la enfermedad y existe un mayor riesgo de efectos secundarios.

Efectos secundarios y eficacia.

- Efectos secundarios: Agranulocitosis 0'17 - 2'8%: la mayoría en los 3 primeros meses y a dosis altas. Hepatotoxicidad: más a dosis altas. Rash, prurito, artralgia, gastritis 10-25%.
- Eficacia: según las series remisión 1ª 10-75%, media 40%. Menor en niños (15-30%). Recidiva de 40% primer año, 60% a los 5 años.
- Los pacientes con bocio grande, enfermedad severa y títulos altos de anticuerpos anti-receptor TSH parecen tener más riesgo de recidiva.

Situaciones especiales.

- Gestación: Usar PTU y mantener T4 en tercio superior del rango normal. Desaconsejar lactancia.
- Infancia: tratamiento prolongado más de dos años dosis iniciales metimazol 0'4-0'6 mg/Kg/d o PTU 4-6 mg/Kg/d.

RADIOYODO.

Indicaciones y administración.

- Indicado en mayores de 40 años, contraindicación de cirugía o recidiva tras cirugía o tionamidas.
- Contraindicado: embarazo, infancia y en oftalmopatía severa.
- Primero normalizar función tiroidea con tionamidas en pacientes con riesgo de tirotoxicosis, suspendiendo el tratamiento al menos 7 días antes del radioyodo.
- Si previo al radioyodo se ha administrado PTU, se debe incrementar la dosis en un 25 % para evitar los efectos radiorresistentes del fármaco.
- Se puede reiniciar el tratamiento con tionamidas 4 días después para evitar fluctuaciones en función tiroidea y mantener al menos un mes, aunque no se ha demostrado una clara eficacia en relación a los pacientes a los que no se les administra. Otra opción es administrar litio (Plenur®) 900 mg/día durante 6 días comenzando el día en el que se administre el radioyodo. Si aparece tiroiditis dar AINEs.
- Glucocorticoides (0'4-0'5mg/kg/d prednisona) empezando 7 días antes del radioyodo, mantenidos 1 mes y luego disminuir en 2 meses, mejora oftalmopatía y previene la aparición de nueva alteración ocular.

Efectos secundarios y eficacia.

- Eficacia: 80-90% eutiroideos en 2-6 semanas. Un 10-20% precisan una segunda dosis a los 6-12 meses.

- Hipotiroidismo 10-20% primer año, hasta un 60% a los dos años.
- Cuidado con el hipotiroidismo transitorio (T4 baja que se normaliza luego). Es preciso reevaluar a los 6 meses para ver si es definitivo.

CIRUGÍA.

Indicaciones y preoperatorio.

- Bocios muy grandes con pacientes tóxicos, sobre todo jóvenes. De elección en oftalmopatía severa también (aunque también radioyodo y corticoides).
- Tratamiento preoperatorio con yodo (*Lugol*[®]) 0'2gr/d (35mgr de yodo por gota, dar entre V-X gotas/d).

Efectos secundarios.

- Complicaciones: Hipoparatiroidismo 0-5%. Lesión laríngeo 0-4%. Hipotiroidismo 5% el primer año, 50% a los 20 años.
- Recidiva 1-3% primer año.

3. TRATAMIENTO DE OTROS HIPERTIROIDISMOS.

- Adenoma tóxico: radioyodo o cirugía tras normofunción tiroidea con antitiroideos a dosis altas durante uno o dos meses.
- BMNT: radioyodo tras normofunción tiroidea con antitiroideos a dosis altas durante uno o dos meses.
- Tiroiditis: ver capítulo correspondiente.

4. URGENCIAS TIROTÓXICAS.

CRISIS CARDIACA.

- Es la situación de descompensación cardíaca, generalmente por arritmia, que sucede en una situación de hipertiroidismo severo.
- Más frecuente en ancianos.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca sospecharla si existe fibrilación auricular, alto gasto y resistencia al tratamiento a dosis habituales con digoxina.

Tratamiento.

- Dosis altas de antitiroideos seguido de yodo si existe urgencia.
- En casos menos graves sólo antitiroideos, seguido por radioyodo cuando se alcanza la normofunción.

- Dosis altas de digital, mayores a las habituales con cuidado de no producir intoxicación.

CRISIS TIROTÓXICA O TORMENTA TIROIDEA.

Concepto y diagnóstico.

- Es una acentuación extrema de todos los síntomas de tirotoxicosis que se caracteriza por hipertermia, taquicardia y alteraciones neurológicas.
- Más frecuente en pacientes con hipertiroidismo sin tratamiento o con tratamiento ineficaz o inadecuado. Se suele precipitar por una cirugía, sepsis o infección y otras enfermedades agudas.
- Se debe a un aumento de la fracción libre de hormonas tiroideas secundario a la presencia de inhibidores de la unión a proteínas que se liberan en la enfermedad aguda precipitante.
- Criterios diagnósticos: hipertermia $>38^{\circ}\text{C}$, taquicardia, signos de tirotoxicosis, y una o más alteraciones en los siguientes sistemas: SNC, CV, GI.

Medidas generales de tratamiento.

- Colocar al paciente en una habitación fresca y oxigenada.
- En caso de hipertermia usar paracetamol (nunca aspirina ya que altera la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas) o clorpromacina (*Largactil*[®]) 25-50mg.
- Administración IV de complejo de vit B, glucosado y salino.

Dosis altas de antitiroideos.

- Dosis de carga: 600-1000 mg PTU o 60-100 MMI.
- Dosis inicial: 200-400 PTU/6h o 20-40 MMI/6h.
- Mantenimiento: 100 PTU/8h o 10-20 MMI/8h.
- Si el paciente no tolera la VO, colocar sonda nasogástrica para dar medicación.

Yodo.

- Tras dos horas de comenzar el tratamiento antitiroideo, dosis altas de yodo (0'2-2gr/d) IV o VO: *Lugol* VIIIgotas/6h, yoduro potásico Vgotas/6h o yoduro sódico 0'5-1gr/12h IV (lentamente). En casos de alergia al yodo: Litio (*Plenu*[®]) dosis de 300 mgr/6h (litemia debe ser menor de 1meq/L).
- Contrastes yodados como ipodato sódico (*Oragrafin*[®]) o ácido yopanoico (*Colegraf*[®]) inhibe además la conversión periférica de T4 a T3. Dosis de 1-2 g/d VO son eficaces.

Coadyuvantes.

- Propranolol (*Sumial*[®]), en ausencia de insuficiencia cardíaca, dosis de 40 a 80 mg /4-8 h. Si no es posible la VO, administrar 0'5-2 mg/5 min IV con monitorización ECG.
- Dexametasona (*Fortecortín*[®]) 2 mg/6 h o hidrocortisona (*Actocortina*[®]) 300 mg carga, 100 mg/6-8h). Los glucocorticoides inhiben la liberación de hormona tiroidea, bloquean la conversión periférica de T4 a T3 y proporcionan soporte suprarrenal.

Pronóstico y resolución.

- Con la medicación anterior, la T3 sérica se normaliza en 24-48h.
- La dexametasona se disminuye progresivamente, los antitiroideos y el yodo se dejan hasta una normalización metabólica. En ese momento se va disminuyendo el yodo y se plantea tratamiento ablativo definitivo.
- La mortalidad en décadas anteriores se situaba alrededor del 50%, siendo hoy en día mucho menor.

PATOLOGÍA DEL TIROIDES: Nódulo tiroideo y cáncer de tiroides

Alvarez F., García G.

1. NÓDULO TIROIDEO.

CRITERIOS DE BENIGNIDAD-MALIGNIDAD		
Característica	Benignidad	Malignidad
Historia familiar	BMN o bocio endémico	CMT o MEN 2
Historia personal	—	Radiación cervical
Sexo	Mujeres	Varones
Edad		>45 años ó < 15 años
Morfología	—	- Tamaño >4 cm. - Crecimiento rápido. - Consistencia dura - Fijo o adenopatías. - Disfonía, disfagia, disnea. - Metástasis a distancia.
Analítica	Acs antiTPO + Hipertiroidismo	Calcitonina ↑, CEA ↑ Normofunción tiroidea.
Gammagrafía	Caliente o frío	Frío
Ecografía	Quístico	Sólido o mixto
PAAF	Benigno. Coloide	Maligno. Sospechoso
Respuesta T4	Regresión o idem	Aumento tamaño

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA.

- La prevalencia de los nódulos tiroideos es de un 5-10%. Su histología puede corresponder a:
 - Nódulos benignos (>95%).
 - a) Adenoma.
 - b) Nódulo predominante en BMN.
 - c) Tiroiditis.
 - d) Agenesia de un lóbulo con hipertrofia del otro.
 - e) Quistes (coloide, tirogloso).
 - f) Teratoma.
 - Malignos (<5%): 1% de nódulos calientes, 20% de los fríos.

- La PAAF es el método de mayor valor en el diagnóstico de los nódulos tiroideos, con una sensibilidad de 68-98% (media de 83%) y especificidad del 72-100% (media de 92%) en las distintas series.
- Ante la existencia de un nódulo solitario mixto (sólido-quístico), la PAAF debe ser guiada por ecografía cervical.

2. CANCER DE TIROIDES

CLASIFICACIÓN Y FRECUENCIA.

- El cáncer de tiroides constituye un 1% de todas las neoplasias malignas y es la neoplasia endocrina más frecuente. Según su forma histológica, se puede establecer la siguiente clasificación:
 - Carcinoma de epitelio folicular:
 - a) Carcinoma papilar o mixto folicular-papilar (75%).
 - b) Carcinoma folicular (15%).
 - c) Carcinoma anaplásico (5%).
 - Carcinoma medular de tiroides (5%).
 - Otros (<1%): linfoma, metástasis (mama, riñón, melanoma).

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES.

Carcinoma papilar:

- Epidemiología: mujeres (2:1), niños y 40-50 años, antecedente de radiación previa.
- Histología: cuerpos de Psamoma (calcificaciones finas)
- Comportamiento: extensión linfática inicial, multicéntrico (20%), supervivencia de 92% a los 10 años.
- Existen formas familiares asociadas al síndrome de Gardner, enfermedad de Cowden o formas familiares aisladas.

Carcinoma folicular:

- Epidemiología: mujeres (2:1), 50-60 años, posible antecedente de déficit de yodo en la dieta.
- Histología: PAAF poca utilidad para distinguir adenoma de carcinoma, pues se define el carcinoma folicular por infiltración vascular o capsular.
- Comportamiento: extensión hematogena, supervivencia 75-85% a los 10 años.

Carcinoma de células Hürthle:

- Histología: variante poco frecuente de folicular, con células oxífilas por alto contenido en mitocondrias.

- Comportamiento: más agresivo que el folicular, con peor respuesta a I¹³¹, supervivencia de 70% a los 10 años.

Carcinoma medular de tiroides:

- Histología: sustancia amiloide, calcificaciones densas, gránulos de calcitonina.
- Comportamiento: metástasis ganglionares o a distancia. Producción de sustancias: calcitonina, CEA, ACTH, CRH...
- El 30 % de las formas esporádicas y el 100 % de las hereditarias presentan enfermedad bilateral o multifocal.
- Incluso en los pacientes con aparente carcinoma medular esporádico, se deben descartar formas familiares con la determinación de catecolaminas en orina de 24 horas y calcio plasmático.
- Un 20 % se presenta como formas familiares (MEN 2A, 2B o aislado); indicado estudio genético de mutaciones en el oncogén RET (cromosoma 10).
- Peor pronóstico que papilar y folicular, pero mejor que anaplásico, con supervivencias de 30-50% a los 10 años. Parece influido por la edad del paciente y el grado de extensión en el diagnóstico.
- Tratamiento: De elección la tiroidectomía total con linfadenectomía del compartimento central, seguido de tratamiento sustitutivo con levotiroxina. No indicado el radioyodo, rastreos con I-131 ni tratamiento supresor. La radioterapia (40 Gy) podría estar indicada en pacientes con cirugía incompleta y extensión extratiroidea y linfática. En casos de enfermedad metastásica estaría indicada la quimioterapia (dacarbacina asociada a otros fármacos). Los análogos de somatostatina y el interferón alfa tienen utilidad para disminuir los síntomas relacionados con la enfermedad.
- Seguimiento: se realiza mediante la determinación de calcitonina y CEA por lo menos 6 meses después de la cirugía. Se deben realizar pruebas de imagen como ecografía o TAC cervical y Rx tórax.

Carcinoma anaplásico:

- Histología: muy indiferenciado, puede derivar de un carcinoma epitelial diferenciado o de un bocio previo.
- Comportamiento: muy agresivo, con muy mala respuesta a tratamiento; supervivencia inferior al 2% a los 10 años, con un tiempo de supervivencia media desde el diagnóstico de 3-6 meses.
- Tratamiento: Cirugía radical (en pocos casos es posible), quimio o radioterapia.

Linfoma:

- Tiroiditis de Hashimoto previa.

ESTADIAJE (American Joint Committee on Cancer Stage Groupings for Thyroid Carcinoma)		
T	N	M
<ul style="list-style-type: none"> • T1: <1 cm. • T2: >1 cm, <4 cm. • T3: >4 cm, intratiroideo. • T4: extensión extratiroidea. 	<ul style="list-style-type: none"> • N1a: ganglios ipsilaterales. • N1b: ganglios contralaterales 	<ul style="list-style-type: none"> • M1: metástasis a distancia.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE EPITELIO FOLICULAR.

Tiroidectomía total:

- En todos los pacientes es la cirugía de elección.
- En pacientes con bajo riesgo (carcinoma papilar <1 cm) es posible realizar lobectomía, aunque este procedimiento está cada vez menos aceptado por riesgo de multicentricidad del tumor y por la dificultad para el seguimiento, que se realizaría con determinaciones de tiroglobulina y ecografía cervical periódicas.
- Sólomente se realiza linfadenectomía si existen evidencias de afectación linfática.

Rastreo corporal total:

- Previamente suspender la tiroxina (T4) 4-6 semanas o bien mantener 2-4 semanas triiodotironina (T3) y suspender 2 semanas previas, para conseguir TSH >30.
- Debe indicarse asimismo una dieta pobre en yodo.
- El RCT se puede realizar también con TSH recombinante humana (Thyrogen®). Se administran en 2 días sucesivos la TSHrh (0.9 mg/día vía i.m.), administrando 4 mCi de I-131 el tercer día y realizando el RCT el 5º día.

Tratamiento con I¹³¹:

- Para eliminar posibles restos microscópicos de tumor y para facilitar el seguimiento con tiroglobulina.
- Se administra una dosis ablativa posteriormente a la cirugía (4-6 semanas) realizando un RCT tras su administración para descartar la existencia de metástasis a distancia. Se determina también tiroglobulina. Se realiza sin tratamiento con levotiroxina para

158 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

asegurar concentraciones elevadas de TSH o administrando T3 suspendiendo la misma 2 semanas antes del radioyodo.

- Dosis ablativa 50 -100 mCi
- Si metástasis:100-200 mCi
- Dosis acumulativa peligrosa: 500 mCi, dosis máxima: 1000-1200 mCi. (no está clara la utilidad de dosis mayores de 500 mCi).
- Efectos secundarios agudos: náuseas, sialoadenitis
- Efectos a largo plazo: leucemia, carcinomas, infertilidad (generalmente transitoria); fibrosis pulmonar por radiación si metástasis pulmonares.
- El embarazo está contraindicado en 6 meses- 1 año siguientes al tratamiento.

Dosis supresiva con T4:

- Hasta conseguir TSH baja (0,1-0,4 si bajo riesgo, <0,1 si alto riesgo), en general se necesitan 150-200 mcg/día. Se inicia el tratamiento tras la dosis ablativa de radioyodo.

Otros tratamientos en enfermedad persistente:

- Quimioterapia: doxorubicina sola o en combinación con cisplatino, en carcinomas indiferenciados que no responden a I¹³¹.
- Radioterapia podría ser útil sobre todo si metástasis óseas dolorosas.
- Cirugía de metástasis únicas (cerebrales, pulmonares, etc.,).

RESUMEN DEL CÁNCER DE TIROIDES

TIPO	FREC	SUPERV 10 AÑOS	TIROIDEC-TOMÍA	SUPR TSH	TERAPÉUTICA ADYUVANTE
PAPILAR	75%	92%	total	Sí	Radioyodo
FOLICULAR	15%	75-85%	total	Sí	Radioyodo
HÜRTHLE	1%	70%	total	Sí	Radioyodo
CMT	5%	30-50%	total	No	QT. RT
ANAPLÁSICO	5%	<2%	paliativa	No	QT. RT
LINFOMA	<1%	40-50%	paliativa	No	QT. RT
METÁSTASIS	<1%	Variable	paliativa	No	QT. RT

SEGUIMIENTO.

- En el momento de realizar el diagnóstico, se debe clasificar a los pacientes en bajo-moderado o alto riesgo de recidiva.
- Pacientes de alto riesgo: edad < 15 o > 45 años, sexo masculino, historia familiar de cáncer de tiroides, tumor > 4 cms, enfermedad

bilateral, extensión extratiroidea, afectación linfática o metástasis a distancia.

- Desde la aparición de la TSHrh, el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides ha variado. Con su empleo se evitan los efectos secundarios del hipotiroidismo, presentando una sensibilidad tanto en la determinación de tiroglobulina y RCT casi similares a los realizados tras suspender L-T4.

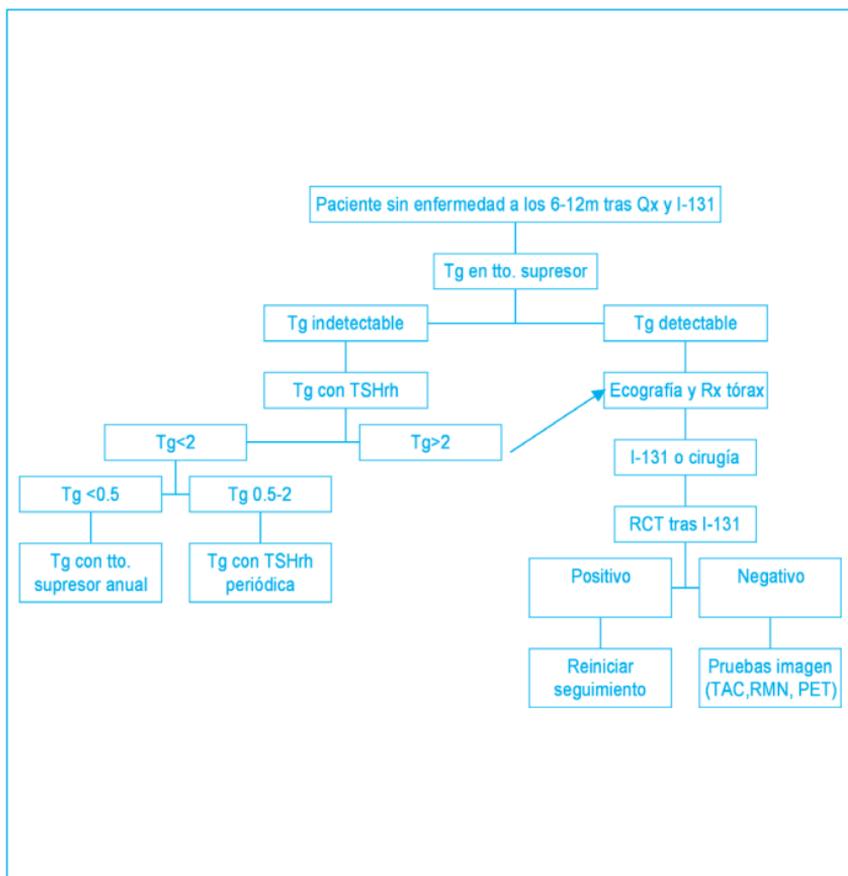
PACIENTES CON BAJO RIESGO:

Son aquellos tratados con tiroidectomía total y radioyodo, con tiroglobulina indetectable con tratamiento supresor y tumores <4 cms sin metástasis a distancia.

- A los 6 meses de la cirugía se determina tiroglobulina bajo tratamiento supresor. Si cifras indetectables se realiza determinación de tiroglobulina con TSHrh y si < 0.5 mg/mL, se puede realizar seguimiento anual con medición de tiroglobulina bajo tratamiento supresor sin realizar rastreos. Si la tiroglobulina es 0.6-2 ng/mL, se repetirá de forma periódica la tiroglobulina tras TSHrh.
- Si bajo tratamiento supresor o en cualquier momento del seguimiento se encuentra una tiroglobulina > 2 ng/mL, se realizará ecografía cervical y radiografía de tórax para intentar localizar la recidiva. En función de ésta, se realizará cirugía o tratamiento con radioyodo seguido de RCT.
- Si el paciente presentara tiroglobulina elevada con RCT negativo tras radioyodo, se emplearán otras técnicas de imagen (TAC, PET, RMN...)
- La determinación de tiroglobulina se realiza 72 horas tras la última administración de la TSHrh.
- Para realizar el seguimiento de forma correcta, es fundamental la fiabilidad del método empleado para su determinación y el descartar la existencia de anticuerpos antitiroideos. Si éstos fueran positivos la tiroglobulina no es fiable (por RIA se eleva, por IRMA disminuyen).
- La TSHrh estaría indicada para administración terapéutica de radioyodo en pacientes con TSH suprimida por metástasis funcionantes, hipopituitarismo y situación médica grave que contraindique la situación de hipotiroidismo. En el resto de situaciones, todavía no está aprobada.

PACIENTE DE ALTO RIESGO

- Determinar tiroglobulina bajo tratamiento supresor a los 6 meses de cirugía.
- Si es indetectable, realizar examen físico cada 6 meses, determinación de tiroglobulina y rastreo con TSHrh de forma anual durante los 2 primeros años, y posteriormente seguimiento anual con tiroglobulina tras TSHrh.
- Si en cualquier momento se observa elevación de tiroglobulina o captación en el rastreo, se deberá administrar I-131 tras la suspensión de la levotiroxina.
- En caso de no disponer de TSHrh se realizará la determinación de tiroglobulina y los rastreos sin tratamiento supresor.



PATOLOGÍA DEL TIROIDES: Tiroiditis

Botella JI., Valero MA.

Las tiroiditis son un grupo de enfermedades frecuentes que afectan al tiroides con etiologías diversas (autoinmunes, infecciones bacterianas o virales, fibrosis, fármacos...). Su clasificación suele responder a esquemas etiológicos y clínicos.

1. TIROIDITIS AGUDA, SUPURATIVA, PIÓGENA O BACTERIANA.

- Más frecuente en pacientes que tienen enfermedad tiroidea de base (cáncer, bocio multinodular o tiroiditis de Hashimoto), anomalías congénitas (fístula del seno piriforme), inmunosupresión o inmunodepresión (infecciones oportunistas en SIDA).
- Etiología bacteriana (*S. aureus*, estreptococo), *P. carinii* en VIH.
- Clínica: dolor local, fiebre, disfagia, disfonía, leucocitosis, abscesificación.
- Función tiroidea: típicamente normal, pero puede ocurrir tanto hiper como hipotiroidismo.
- Pruebas diagnósticas: la PAAF con tinción de gram y cultivo es de elección.
- Tratamiento: antibióticos IV en régimen de ingreso y drenaje quirúrgico de abscesos.

2. TIROIDITIS SUBAGUDA, DOLOROSA, GRANULOMATOSA, DE CÉLULAS GIGANTES O DE QUERVAIN.

- Es la causa más frecuente de dolor en la zona tiroidea y ocurre en un 5% de los pacientes con enfermedad clínica tiroidea.
- Etiología probablemente vírica, puesto que frecuentemente va precedida de infección de vías respiratorias y es más frecuente en los meses de verano, coincidiendo con el pico de incidencia de las infecciones por enterovirus. Predisposición en pacientes con HLA del tipo Bw35.
- Clínica: Pródromo de mialgia, febrícula, faringitis y fatiga. Luego bocio nodular, dolor cervical e irradiado a oído.

- Función tiroidea: Fase hipertiroidismo clínico en un 50% de los pacientes, seguida de fase de hipotiroidismo y posterior normalización de la función tiroidea en más del 95% de los pacientes en un período de 6 a 12 meses. Menos de un 5% permanece con hipotiroidismo crónico. Sólo recidiva en un 2% de los pacientes.
- Pruebas diagnósticas: Anticuerpos antitiroideos negativos, VSG alta, PCR alta, tiroglobulina alta (dato de actividad). Gammagrafía tiroidea con captación abolida (gammagrafía “blanca” o hipocaptante), debido a la lesión tisular. Ecografía doppler con hipovascularización.
- Tratamiento con AAS (Aspirina®, 0'5 g/6-8h) u otros AINEs, y propranolol (Sumial®, 20-60 mg/d) o atenolol (Tenormin® 25-50 mg/d). Si el dolor es intenso, puede tratarse con corticoides (Prednisona 0.5-1 mg/Kg/d durante 7-10 días y disminuir gradualmente en 4-6 semanas). No están indicados los antitiroideos pues el hipertiroidismo se debe a la liberación de hormonas por los folículos lesionados.

3. TIROIDITIS INDOLORA, SILENTE O LINFOCITARIA TRANSITORIA (ESPORÁDICA Y POSTPARTO).

- Esta forma de tiroiditis de causa autoinmune es indistinguible de la forma postparto excepto por la relación de esta última con el embarazo. Representan una forma subaguda de la tiroiditis de Hashimoto (se asocian a los mismos HLA) y suponen el 1% de todos los casos de hipertiroidismo. La forma postparto ocurre en un 10-15% de las embarazadas, y en hasta un 30-50% en la DM tipo 1.
- Clínica: Bocio indoloro, con el patrón trifásico típico de hipertiroidismo – hipotiroidismo – normalización de la función tiroidea en una tercera parte de los pacientes. En la esporádica es más difícil encontrar el patrón completo.
- Función tiroidea: fase hipertiroidismo seguida de fase de hipotiroidismo y posterior normalización de la función tiroidea. El hipotiroidismo puede ser persistente en hasta un 20% de las formas esporádicas y hasta en un 50% de las formas postparto con el tiempo.
- Pruebas diagnósticas: anticuerpos antitiroideos positivos, VSG normal. Gammagrafía con captación abolida (gammagrafía “blanca”

o hipocaptante). En casos de diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves en la forma postparto solicitar TSH-R-Ab ya que para hacer una gammagrafía hay que tomar precauciones (el I-131 se excreta en la leche durante los 2-3 días siguientes a la prueba).

- Tratamiento con propranolol si la sintomatología del hipertiroidismo es importante. No están indicados los antitiroideos. En caso de hipotiroidismo tratar con levotiroxina durante 6-9 meses y luego suspender para comprobar si se normaliza la función tiroidea.
- Frecuente recidiva postparto hasta un 70%. No está clara la tasa de recidivas en la forma esporádica.

4. TIROIDITIS DE HASHIMOTO O LINFOCITARIA CRÓNICA.

- Patogenia autoinmune con asociación a los haplotipos HLA-DR3, DR4 y DR5. Más frecuente en pacientes fumadores y en regiones con exceso de ingesta de yodo. De hecho, es la causa más frecuente de hipotiroidismo en las zonas yodo-suficientes (yodo urinario $>100 \mu\text{g/L}$).
- Clínica: Bocio indoloro y firme, simétrico y ocasionalmente abollonado. Un 10% de los pacientes con hipotiroidismo presentan glándulas atróficas, lo que representa una fase final de esta enfermedad.
- Función tiroidea: Puede diagnosticarse en fase eutiroidea, de hipotiroidismo subclínico (TSH elevada con T4L normal) o de hipotiroidismo clínico. Ocasionalmente pueden presentar fases de hipertiroidismo alternando con el hipotiroidismo debido a la presencia de anticuerpos estimuladores (Hashitoxicosis).
- Pruebas diagnósticas: Anticuerpos antitiroideos positivos en títulos altos e infiltración linfocitaria del tiroides. De hecho los anticuerpos anti-TPO suelen estar presentes (en un 90%) a títulos muy altos, y son fijadores de complemento, produciendo citotoxicidad directa sobre los tirocitos. También aparecen positivos los anti-TG (20-50% de los pacientes). Ecografía que muestra un glándula hipoecoica.
- Una vez que existe el hipotiroidismo el tratamiento es la levotiroxina oral en dosis sustitutivas. Indicación de tratamiento incluso en fase de hipotiroidismo subclínico, pues es frecuente la evolución a un

hipotiroidismo franco. Si el bocio es muy grande se pueden probar dosis supresoras durante un período corto (6 meses) ya que puede disminuir en un 30% de los pacientes.

- Aunque el linfoma tiroideo es muy raro, la incidencia de éste aumenta en casi 70 veces en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto. De ahí que sea obligada la PAAF de un nódulo predominante en estos pacientes.

5. TIROIDITIS FIBROSANTE, ESTRUMA O DE RIEDEL.

- Enfermedad muy rara, supone menos del 0,05% de los pacientes intervenidos de tiroides. Patogenia desconocida, puede asociarse a fibrosis retroperitoneal y mediastínica.
- Clínica: Bocio pétreo, por fibrosis de la glándula.
- Función tiroidea: Evolución a hipotiroidismo en un 25% de los casos.
- Pruebas diagnósticas: en un 65% de los pacientes pueden existir Acs antitiroideos positivos y se desconoce si son causa o efecto de la enfermedad.
- Tratamiento paliativo, con cirugía descompresiva. El tamoxifén y los corticoides no parecen eficaces aunque se han utilizado en algunos casos.

6. TIROIDITIS POR FÁRMACOS.

6.1. *Tiroiditis por amiodarona.*

- La amiodarona produce muchos efectos sobre el tiroides y las hormonas tiroideas (ver tabla).
- La molécula de amiodarona contiene dos átomos de yodo y libera unos 3 mg de yodo por cada 100 mg de fármaco administrado. Dado que la ingesta de yodo en áreas suficientes es de unos 0,2-0,5 mg/d, los 6 mg de yodo asociados a una dosis de 200 mg de amiodarona al día, suponen una sobrecarga de yodo.
- El hipotiroidismo por amiodarona es más frecuente en pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos de base. Se recomienda la realización de unos niveles de hormonas tiroideas y anticuerpos antes de la administración del fármaco. El tratamiento del hipotiroidismo se realiza con levotiroxina (aunque pueden requerir una dosis un poco mayor que la habitual debido a la inhibición de la

desyodación periférica de la T4) y la amiodarona se puede seguir administrando para controlar la arritmia.

- **Tirotoxicosis tipo I:** Se debe a la sobrecarga de yodo, es más frecuente en pacientes con enfermedades tiroideas de base como el bocio multinodular. La gammagrafía suele ser hipocaptante aunque en zonas yodo-deficientes puede ser normo o levemente hipercaptante. La ecografía doppler del tiroides muestra hipervascularización y el tratamiento se realiza con antitiroideos. Se puede asociar perclorato potásico o usar también litio. En caso de no responder se puede plantear el tratamiento con I-131 si existe captación en la glándula.
- **Tirotoxicosis tipo II:** Se debe a la toxicidad directa sobre el tiroides que produce una tiroiditis con niveles de tiroglobulina y de IL-6 elevados. La gammagrafía es siempre hipocaptante y la ecografía doppler muestra una hipovascularización. Se trata con corticoides en dosis altas (1 mg/kg/d) o con ácido yopanoico. En caso de dudas en el diagnóstico diferencial entre estos dos tipos se deben asociar corticoides con antitiroideos.

EFFECTOS DE LA AMIODARONA EN LA FUNCIÓN TIROIDEA

- **Disminución de la desyodación periférica de T4 en T3:** leve aumento de TSH, aumento de un 20% de la T4L y disminución de la T3L en un 30%. Estas alteraciones se corrigen en uno o dos meses tras iniciar el tratamiento.
- **Hipotiroidismo:** subclínico (con TSH 10-20 μ U/mL) en un 20% de los pacientes tratados, clínico en un porcentaje menor. Puede asociarse a bocio. Probablemente debido a varios efectos: Efecto Wolff-Chaikoff: inhibición de la organificación por el exceso de yodo. Bloqueo del receptor de hormonas tiroideas por la desetilamiodarona (un metabolito de la amiodarona).
- **Hipertiroidismo:** ocurre en un 5-20% en áreas yodo-suficientes, y es más frecuente en áreas yodo-deficientes. Mecanismos patogénicos por exceso de yodo (tipo I) o toxicidad directa del fármaco (tipo II).

- La retirada de la amiodarona en caso de hipertiroidismo no debe plantearse si dicho fármaco es necesario para tratar la arritmia del

paciente. Además la amiodarona es un fármaco lipofílico y tarda tiempo en eliminarse del organismo. Recordar también la contraindicación del tratamiento con betabloqueantes asociado a la amiodarona por el riesgo de producir bloqueos de conducción graves.

6.2. Tiroiditis por interferón- α e IL-2.

- La afectación autoinmune tiroidea por estos fármacos ocurre en un 15% de pacientes sin anticuerpos antitiroideos positivos previamente.
- Puede producirse hipotiroidismo, hipertiroidismo tipo Graves (IL-2) o tiroiditis destructiva (INF α).
- El hipotiroidismo se trata con levotiroxina.
- El hipertiroidismo tipo Graves se trata con antitiroideos.
- El hipertiroidismo tipo tiroiditis con beta-bloqueantes y AINEs o corticoides.
- El INF α o la IL-2 se pueden seguir administrando para tratar la enfermedad de base.

PATOLOGÍA OSEA Y METABOLISMO DEL CALCIO: Introducción

Roa C., Peralta M.

- Los niveles plasmáticos normales de Calcio total se consideran entre 8,8 y 10,3 mg/dl (2,2-2,6 mmol/L o 4,4-5,2 mEq/L).
- Un 40% del calcio va unido a proteínas (principalmente albúmina), un 15% a otras sustancias (sulfato, fosfato y citrato) y un 45% circula libre siendo la fracción biológicamente activa (calcio iónico).
- Los principales reguladores de la calcemia son: la concentración plasmática de fosfato, la hormona Paratiroidea y la vitamina D.
- El calcio total se debe corregir en función de la concentración de albúmina o de proteínas totales, mediante las fórmulas: a) (albúmina ideal- albúmina real x 0,8) + calcio total real; b) calcio total real / (0,6 + proteínas totales/18,5).

SITUACIONES EN LAS QUE EL CALCIO TOTAL NO ES UN BUEN INDICADOR DEL CALCIO IÓNICO

1. Calcio total alterado con calcio iónico normal:

- *Hipoalbuminemia*: la [calcio total] disminuye 0,8 mg/dl por cada descenso de 1,0 g/dl de la [albúmina].
- *Mieloma múltiple*: se produce una marcada elevación del calcio total a expensas de la fracción unida a proteínas, sin alterar la fracción iónica.

2. Calcio iónico alterado con calcio total normal:

- *Alcalosis respiratoria*: aumenta la afinidad del calcio por la albúmina. El calcio iónico disminuye 0,16 mg/dl por cada aumento de 0,1 en el pH.
- *Hiperparatiroidismo normocalcémico*: la PTH disminuye la afinidad del calcio por la albúmina, elevando el calcio iónico a expensas de la fracción unida a proteínas.
- *Hiperfosfatemia aguda*: aumenta la fracción unida a proteínas disminuyendo la iónica.

- **La hormona Paratiroidea (PTH)** es un polipéptido secretado por las glándulas paratiroides que regula la concentración plasmática de calcio y el metabolismo óseo. Aumenta la reabsorción del calcio en el riñón y en el duodeno. Las variaciones en la calcemia son detectadas por una proteína específica sensible al calcio que se

encuentra en la membrana de las células paratiroides. En el hueso, concentraciones elevadas de PTH de forma mantenida ejercen un efecto catabólico, mientras que una secreción intermitente tiene una acción anabólica.

- La PTH también interviene en el equilibrio del fósforo: aumenta su reabsorción en el intestino y en el hueso, y la excreción a nivel renal. El balance final tiende a disminuir la concentración sérica de fosfato.
- La secreción de PTH está básicamente regulada por la calcemia (concentraciones altas inhiben su secreción; concentraciones bajas la estimulan) y por la vitamina D y sus metabolitos.
- Existen 2 tipos de receptores celulares para la PTH: el *tipo 1* se localiza en el hueso, el riñón y el intestino y controla la calcemia. El *tipo 2* se encuentra en el cerebro y en el intestino y se desconoce su función.
- **La vitamina D3 (colecalfiferol)** es una vitamina liposoluble que procede de la dieta y de la conversión cutánea del 7-dehidrocolesterol por acción de la radiación ultravioleta. En el hígado se transforma en 25-hidroxicolecalciferol (*calcidiol*) y en el riñón en 1, 25-dihidroxicolecalciferol (*calcitriol*), que es su forma activa. Este último paso requiere la presencia de PTH.
- El calcitriol también se sintetiza en los macrófagos y en los linfocitos derivados del timo (lo que explica la hipercalcemia que se observa en las enfermedades granulomatosas y en algunos linfomas).
- Las principales funciones del calcitriol son asegurar la disponibilidad de calcio y fosfato para la formación de hueso y evitar la hipocalcemia y la hipofosfatemia. Actúa a nivel intestinal y renal aumentando la reabsorción de calcio y fosfato. Inhibe la producción y liberación de PTH, evitando una respuesta excesiva de la PTH a la hipocalcemia.

PATOLOGÍA ÓSEA Y METABOLISMO CÁLCICO: Hipercalcemia

Roa C., Peralta M.

- Las causas más frecuentes de hipercalcemia son el Hiperparatiroidismo Primario y la Hipercalcemia Tumoral, representando más del 90% de los casos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERCALCEMIA

1. Hipercalcemia mediada por PTH:

- Hiperparatiroidismo primario.
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna.
- Hiperparatiroidismo familiar:
 - Hiperparatiroidismo familiar aislado.
 - Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I.
 - Neoplasia Endocrina Múltiple tipo IIa.
 - Síndrome de Hiperparatiroidismo-Tumor de mandíbula.
- Hiperparatiroidismo terciario (hipercalcemia secundaria a sobreproducción de PTH inducida por la uremia).
- Tumores productores de PTH ectópica.

2. Hipercalcemia tumoral.

3. Hipercalcemia mediada por vitamina D:

- Intoxicación por vitamina D.
- Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, lepra, coccidiomicosis, candidiasis, enfermedad del araño de gato, silicosis, beriliosis, enfermedad de Wegener.

4. Fármacos: tiazidas, litio, intoxicación por vitamina A, estrógenos y antiestrógenos en el tratamiento del cáncer de mama, aminofilina intravenosa.

5. Endocrinopatías: hipertiroidismo, feocromocitoma, insuficiencia suprarrenal, VIPoma, acromegalia.

6. Miscelánea:

- Síndrome de leche-alcalinos en hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica.
- Intoxicación por aluminio (pacientes en diálisis crónica).
- Inmovilización prolongada.
- Nutrición parenteral.

1. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (HPP)

- Es un trastorno muy frecuente en la población general y se caracteriza por hipercalcemia persistente secundaria a la excesiva producción de PTH por las glándulas paratiroides. Es la 1ª causa de hipercalcemia en el medio extrahospitalario.
- El 75% de los casos ocurren en mujeres y la edad media al diagnóstico es de 55 años. Es un trastorno raro en niños. En Estados Unidos, la incidencia anual se estima en torno a 4/1000 habitantes.

Etiología:

- *Adenoma paratiroideo solitario*: representa el 85% de los casos. Se trata de tumores monoclonales u oligoclonales. Los genes implicados se han identificado en muy pocos casos. Se ha asociado con el gen de la neoplasia endocrina múltiple tipo1 y el gen de la ciclina D1 (CCND1).
- *Hiperfunción de varias glándulas*: representa el 15% de los casos y abarca la hiperplasia poliglandular, los adenomas múltiples y la hiperfunción policlonal.
- *Carcinoma paratiroideo*: entidad muy rara, que representa <1% de los casos.
- El 80% de los HPP se presentan de *forma esporádica*. El resto se asocia a trastornos hereditarios, como el MEN tipo 1, el MEN tipo 2 y el Síndrome de Hiperparatiroidismo-Tumor de Mandíbula (trastorno muy raro, de herencia autosómica dominante, provocado por una mutación en el cromosoma 1q24 y que se caracteriza por hiperparatiroidismo, fibromas de mandíbula, quistes y hamartomas renales y tumor de Wilms).
- *Se debe sospechar la asociación de HPP con MEN cuando exista historia familiar de hipercalcemia o de neoplasias endocrinológicas o si el HPP aparece en un sujeto joven.*

Manifestaciones clínicas:

- La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico, siendo la hipercalcemia un hallazgo casual. De todos modos, más del 50% de los pacientes refieren síntomas inespecíficos como cansancio y debilidad.
- *Manifestaciones renales*: cerca del 20% de los pacientes presenta *nefrolitiasis*, asociada a hipercalciuria y a la formación de cálculos de oxalato cálcico (aunque, sólo el 5% de los enfermos con litiasis renal cálcica presentan HPP). Puede encontrarse *nefrocalcinosis*, por depósito de calcio en el intersticio. Se ha descrito el desarrollo de *Diabetes Insípida* nefrogénica por resistencia tubular a la ADH.

- *Manifestaciones óseas*: la hipersecreción mantenida de PTH provoca una *osteopenia* difusa en la cuarta parte de los pacientes con HPP, que se asocia a un aumento del riesgo de fracturas en huesos largos y vértebras. La *osteítis fibrosa quística* ha disminuido en la actualidad gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos; los signos radiológicos clásicos comprendían: resorción subperióstica en la cara radial de la 2ª falange, resorción de falanges distales, cráneo “en sal y pimienta”, erosión distal de las clavículas, quistes óseos.
- *Manifestaciones gastrointestinales*: estreñimiento, náuseas, vómitos, anorexia, dispepsia, úlcera péptica o pancreatitis aguda.
- *Manifestaciones neuro-psicológicas*: debilidad en miembros inferiores (de predominio proximal y con atrofia de fibras musculares tipo 2), astenia, somnolencia, dificultad para la concentración, trastornos de la memoria, cambios en la personalidad.
- *Manifestaciones cardiovasculares*: no está claro si la hipertensión arterial es más frecuente que en la población general.
- *Manifestaciones en relación con el nivel de hipercalcemia*: poliuria, polidipsia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y estreñimiento.
- *Tormenta hiperparatiroidea*: es una crisis hipercalcémica grave amenazante para la vida, que cursa con confusión, coma y parada cardíaca. Se desconocen los factores desencadenantes, pero se ha relacionado con sangrado dentro del adenoma, deshidratación o situación de estrés.
- La hipercalcemia grave (> 15 mg/dL) provoca acortamiento del intervalo QT en el ECG.

Diagnóstico:

- El diagnóstico se basa en la demostración de hipercalcemia persistente en presencia de niveles elevados de PTH.
- Otros hallazgos analíticos son la hipofosforemia, la hipercalciuria y la alcalosis metabólica.
- Es preciso descartar que la hipercalcemia sea secundaria a fármacos: diuréticos tiazídicos y litio (si es posible, retirar esta medicación y revalorar al paciente en 3 meses).
- Solicitar:
 - *calcio plasmático y su fracción ionizada*,
 - *fósforo plasmático*,
 - *PTH*: se determina mediante IRMA. Rango de normalidad: 10-65 pg/ml. La PTH está ligeramente aumentada en los afro-americanos y en los ancianos.

- En toda *valoración inicial* hay que solicitar:
 - 1) densitometría ósea,
 - 2) ecografía renal y/o radiografía simple abdominal (para descartar cálculos),
 - 3) calcio en orina de 24 horas,
 - 4) aclaramiento de creatinina.
- Las pruebas de imagen que se utilizan para la localización de las glándulas afectadas antes de la cirugía son: la *ecografía tiroidea* y la *gammagrafía con Tecnecio-99 sestamibi*. También pueden detectarse mediante TAC o RM.

Tratamiento:

- El único tratamiento curativo es la *cirugía*. En manos expertas, el éxito es de un 90-95% con una morbilidad y mortalidad bajas.
 - La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con HPP sintomáticos.
 - La operación estándar consiste en la exploración intraoperatoria de las 4 glándulas paratiroides con extirpación de las patológicas. En caso de hiperplasia se realiza paratiroidectomía total con autoimplante en antebrazo o esternocleidomastoideo.
 - Se ha comenzado a realizar *paratiroidectomía mínimamente invasiva*. La operación se lleva a cabo en adenomas solitarios que han sido localizados mediante Tecnecio-99 sestamibi. Mediante anestesia local, se extirpa la glándula patológica sin explorar las restantes. Durante la operación se determinan los niveles de PTH antes y después de la extirpación. Si el descenso de PTH es mayor del 50% la operación ha terminado, en caso contrario es preciso realizar una exploración completa del cuello.
- Dado que el HPP se trata de una enfermedad crónica, en general no grave, con posibles complicaciones tardías, existe controversia en la indicación de cirugía en pacientes asintomáticos. A continuación se expone el consenso alcanzado por el Grupo de Trabajo de Hiperparatiroidismo Primario Asintomático (Abril 2002).

INDICACIONES DE CIRUGÍA DEL HPP EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS

1. Calcio sérico mayor de 1 mg/dl por encima del límite superior de la normalidad.
2. Calciuria mayor de 400 mg/24 horas.
3. Reducción del aclaramiento de creatinina de más de un 30% comparado con sujetos de la misma edad.
4. Densidad ósea en columna lumbar, cadera y radio distal inferior en más 2,5 desviaciones estándar a la media ajustada por pico de masa ósea (*t-score* < -2,5).
5. Edad inferior a 50 años.
6. Pacientes que demandan cirugía, aquéllos en los que es imposible un seguimiento adecuado o con enfermedades de base que complican el manejo.

- La presencia de síntomas neuro-psicológicos o historia previa de menopausia precoz en pacientes sin ninguno de los anteriores criterios pueden ser indicación de cirugía dependiendo de cada caso particular.
- *Los pacientes que no se someten a cirugía* deben ser revalorados clínicamente cada 6 meses. Se debe hacer un seguimiento de los niveles de calcio, creatinina y PTH. Es preciso realizar una densitometría ósea cada año. Se les debe recomendar una ingesta abundante de líquidos para evitar la deshidratación y una dieta no excesiva en calcio (1000-1200 mg por día). Se deben evitar las tiazidas.

Seguimiento de los pacientes con HPP asintomático que no se someten a cirugía (Grupo de Trabajo de Hiperparatiroidismo Primario Asintomático, Abril 2002).

Calcio sérico.....	cada 6 meses.
Calcio orina-24 horas.....	no se recomienda.
Aclaramiento de creatinina.....	no se recomienda.
Creatinina sérica.....	cada 12 meses.
Densitometría ósea.....	cada 12 meses.
Radiografía simple abdominal.....	no se recomienda.

Tratamiento farmacológico:

- **BIFOSFONATOS** (alendronato, clodronato): inhiben la resorción ósea, pero resultan menos eficaces en el HPP que hipercalcemias de otras etiologías.

- **VITAMINA D:** en sujetos con niveles de 25-OH vitamina D por debajo de 20 mg/dl, es conveniente replecionar con precaución (400-600 IU/día).
- Los *estrógenos* aumentan la densidad ósea en las mujeres postmenopáusicas, pero con escaso efecto para el control de la calcemia en el HPP, por lo que no están indicados.
- En caso de *hipercalcemia sintomática grave*, el tratamiento consiste en hidratación intravenosa con suero salino, bifosfonato, furosemida y, en algunos casos, diálisis.

2. HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR BENIGNA:

- Trastorno hereditario que se caracteriza por hipercalcemia de larga evolución con excreción renal de calcio normal. Herencia autosómica dominante. Se debe a una insensibilidad de las glándulas paratiroides a la calcemia, secundaria a una mutación heterocigota en el gen del receptor sensible al calcio (CaSR).
- Cursa con Aclaramiento Calcio/Creatinina <0,01.
- La cirugía está contraindicada, ya que la hipercalcemia persiste tras la paratiroidectomía.
- En los casos homocigóticos, se produce el *HIPERPARATIROIDISMO GRAVE NEONATAL* que es un trastorno letal, con calcio >16 mg/dl y que requiere una paratiroidectomía de emergencia.

3. HIPERCALCEMIA TUMORAL

- La hipercalcemia es la alteración metabólica más común asociada a enfermedades neoplásicas.
- Se presenta en un 10-20% de los pacientes oncológicos.
- Representa la primera causa de hipercalcemia en el medio hospitalario.

HIPERCALCEMIA POR TIPO DE CÁNCER Y FRECUENCIA.

- | | |
|---------------------------|------------------------------|
| • Pulmón: 27.3%. | • Primario desconocido 4.7%. |
| • Mama: 25.7% | • Linfoma/leucemia: 4.3%. |
| • Mieloma múltiple: 7.3%. | • Renal: 4.3%. |
| • Cabeza y cuello: 6.9%. | • Gastrointestinal: 4.1%. |

Tipos de hipercalcemia inducidas por cáncer:

- *Hipercalcemia osteolítica local:* secundaria a la destrucción ósea directa por el tumor, ya sea primario o metastático. Tumores más frecuentes: mieloma múltiple y cáncer de mama metastático.
- *Hipercalcemia humoral:* aumento de reabsorción ósea por la acción de distintos factores humorales secretados por las células neoplásicas (péptido similar a PTH, vitamina D, TGF α y β , IL-1 y 6, TNF α y β), sin evidencia de afectación ósea por el tumor.
- *Hipercalcemia por producción tumoral de calcitriol:* en las enfermedades linfoproliferativas.

Factores potenciadores:

- La inmovilización prolongada: por incrementar la resorción de calcio a nivel óseo.
- La deshidratación y todas las situaciones que la favorezcan, como los vómitos.
- La terapia hormonal (estrógenos, antiestrógenos, andrógenos, progestágenos) que pueden precipitar la hipercalcemia.
- Distintos fármacos que interfieren con la regulación de la calcemia: tiazidas, sales de litio, digoxina, vitamina A, vitamina D, calcio exógeno, tamoxifeno.

Diagnóstico:

- Habitualmente los síntomas de malignidad ya son evidentes cuando se presenta la hipercalcemia en un paciente oncológico. La aparición de hipercalcemia es un dato de mal pronóstico.
- Los síntomas dependen del nivel de calcio alcanzado (habitualmente la sintomatología aparece con calcemia $> 11,5$ mg/dL) y la rapidez de instauración. Los pacientes presentan con frecuencia deshidratación, anorexia, somnolencia, confusión e incluso coma.
- *Calcio total y calcio iónico.* En el mieloma múltiple, debido a la hipersecreción de paraproteínas, el cálculo del calcio iónico no es posible mediante fórmulas.
- *PTH:* suprimida por la hipercalcemia.
- *Vitamina D:* suprimida por la hipercalcemia, salvo en los tumores productores de calcitriol.

Tratamiento:

1. *Restablecimiento del volumen extracelular:*
 - *Suero Salino 0,9%* de 2500 a 4000 ml/día. Al principio 1000-2000 ml en las 2 primeras horas. Conseguir balance positivo de al

menos 2 litros/día. Monitorizar diuresis y presión venosa central. Reposición de potasio y magnesio según se precise. (En caso de estar contraindicada la sobrecarga de volumen, plantear la hemodiálisis).

- Diuresis forzada con *furosemida* (*Seguri*[®]) 20-40 mg/6-12 horas/día iv. tras la reposición salina. Monitorización de potasio cada 6-12 horas. Si más de 10 horas de tratamiento, monitorizar también el magnesio.
 - Reposición de pérdidas:
 - magnesio 15 mg/hora de solución iv (*Sulmetín Iny Venoso*[®]),
 - potasio 10-20 mEq por cada litro de salino infundido.
2. *Tratamiento específico para disminuir la reabsorción ósea:*
- **Bifosfonatos:** su efecto comienza a las 48 horas y duración hasta 7 días. Se utiliza cuando calcemia > 12,5 mg/dL.
 - *Clodronato disódico* (*Bonefos*[®], *Mebonat*[®], *Hemocalcir*[®]): una ampolla de 300 mg en 500 ml de SSF 0,9% o SG 5% a pasar en 2-6 horas. Dosis de 5 mg/kg/día siempre que el calcio sérico >12 mg/dl. Se mantiene el tratamiento iv durante 3 días consecutivos. Cuando se ha normalizado la calcemia, se pasa a vía oral: 800 mg/12 horas.
 - *Pamidronato disódico* (*Aredia*[®], amp de 15, 30, 60 y 90 mg): más potente que el anterior, debe diluirse para su infusión en una solución libre de calcio (SSF 0,9% o SG 5%) y administrarse de forma lenta. La velocidad de infusión no debe de exceder nunca los 60 mg/h (1 mg/min) y la concentración en la solución no debe sobrepasar de 90 mg/250 ml. Normalmente se administra una dosis única de *90 mg en 2-3 horas en 250 ml*. No repetir dosis hasta pasados 7 días. En pacientes con mieloma múltiple y pacientes con hipercalcemia inducida por tumor, se recomienda no exceder de 90 mg en 500 ml durante 4 horas. En general, se administran: 30 mg si calcio < 12; 60 mg si calcio entre 12-13,5; 90 mg si calcio > 13,5.
 - Ácido zoledrónico (*Zometa*[®]): es el más potente, con posible efecto antitumoral. Infusión de 4 mg i.v. a pasar en 5 minutos.
 - **Corticoides:** en los tumores hormono-sensibles (próstata, mama, mieloma múltiple). Tardan 3-5 días en actuar.
 - *Metilprednisolona*: bolo inicial de 1 mg/kg, seguido de 20 mg/6h iv.
 - *Prednisona*: 10-30 mg/día vía oral.

- **Calcitonina:** 4-8 UI/kg sc. o im, repitiendo cada 6-12 h. Su acción comienza a las 2-3 horas. Se reserva para los casos de hipercalcemia grave (Ca > 15 mg/dL), ya que es más rápida que los anteriores fármacos (disminuye el calcio sérico de 1-2 mmol/hora). Eficaz en el 60-70% de los pacientes. Taquifilaxia en 2-3 días.
 - **Mitramicina (Mithracine®):** 15-25 µg/kg en 500 ml de SSF 0,9% en infusión iv a pasar en 3-6 h. Comienzo de acción a las 12 horas, nadir a las 48. Se reserva para pacientes con hipercalcemia tumoral refractaria a otros tratamientos, por su elevada toxicidad a nivel de médula ósea, hígado y riñón. No está comercializada en España, requiere trámites de importación como Medicación Extranjera o Uso Compasivo.
 - **Fósforo oral:** de 250-500 mg/6 horas para inhibir la absorción de calcio. Mínimo riesgo de calcificaciones metastásicas a diferencia del fósforo administrado iv. La diarrea limita su uso a altas dosis.
 - **Nitrato de Galio (Ganite®):** 200 mg/m² en 1000 ml de SSF 0,9% o G5% a pasar en 24 horas 5 días consecutivos. Toxicidad renal. No comercializado en España, requiere importación.
3. *Tratamiento de mantenimiento:*
- **Etidronato sódico (Difosfen®, Osteum®):** 400 mg/día vo. iniciando el tratamiento tras la última dosis iv de otro bifosfonato. Duración máxima del tratamiento: 90 días.
 - Asegurar la movilidad del paciente.
 - Adecuada hidratación.

PATOLOGÍA ÓSEA Y METABOLISMO DEL CÁLCIO: Hipocalcemia.

Roa C., Peralta M.

- La mayor parte del calcio del organismo se encuentra almacenado en el hueso en forma de hidroxapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. En general, la hipocalcemia es el resultado de un desequilibrio entre la movilización del calcio óseo y las pérdidas de calcio sérico.

1. ETIOLOGÍA:

a) Precipitación extravascular del calcio iónico:

- *Hiperfosfatemia aguda* (fracaso renal, administración de fosfatos, rabdomiolisis, lisis tumoral): causa hipocalcemia aguda al provocar depósito de calcio en el hueso.
- *Pancreatitis aguda*: provoca hipocalcemia por formación de jabones cálcicos en la cavidad abdominal.
- *Metástasis osteoblásticas*: típicas del cáncer de mama y de próstata.
- *Síndrome del "hueso hambriento"*: depósito de calcio en el hueso que sucede en algunos casos de HPP tras la paratiroidectomía (también se ha descrito tras la tiroidectomía del hipertiroidismo).

b) Precipitación intravascular del calcio iónico:

- *Sustancias quelantes del calcio libre*: citrato (se utiliza como anticoagulante de la sangre almacenada; importancia en las transfusiones de plasma o suero en pacientes con insuficiencia hepática o renal), foscarnet, EDTA (ácido edético: quelante del calcio y del plomo).
- *Acidosis láctica* (situaciones de shock o sepsis): el lactato actúa como quelante del calcio.
- *Alcalosis respiratoria aguda*: el aumento del pH favorece la unión del calcio a la albúmina. La alcalosis respiratoria crónica produce hipocalcemia por resistencia a la PTH.

c) Pérdidas renales del calcio iónico: el aumento de la excreción renal de calcio sólo produce hipocalcemia en situaciones donde no se produce una elevación compensatoria de la PTH (p.e. paciente con hipoparatiroidismo en tratamiento con diurético de asa).

d) Alteraciones de la PTH:

- *Hipoparatiroidismo adquirido*:
 - Post-quirúrgico: es la causa más frecuente de hipoparatiroidismo. Puede ocurrir tras la cirugía de las paratiroides, del tiroides o en

cualquier otra operación cervical. El hipoparatiroidismo resultante puede ser transitorio, definitivo o intermitente.

- Autoinmune: como parte del Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo I, caracterizado por candidiasis en la infancia, que se sigue de hipoparatiroidismo y más tarde de insuficiencia adrenal en la adolescencia. Herencia autosómica recesiva, mutación en el gen AIRE. Cursa con hipocalcemia, hiperfosfatemia y calcitriol y PTH bajos.
- Afectación de las glándulas paratiroides por enfermedades infiltrativas: granulomas, metástasis, enfermedad de Wilson, hemocromatosis.
- Irradiación de las glándulas paratiroides (p.e. tras la administración de Iodo 131).
- *Hipoparatiroidismo congénito:*
 - Hipocalcemia autosómica dominante: por mutación del gen del receptor de calcio, se caracteriza por hipocalcemia ligera-moderada, excreción urinaria de calcio elevada y PTH ligeramente disminuida.
 - Síndrome de DiGeorge: agenesia de las glándulas paratiroides por desarrollo incompleto de los arcos branquiales, que se acompaña de hipoplasia tímica, malformaciones cardíacas y faciales y alteraciones en el desarrollo psicomotriz. Se debe a una deleción en el brazo corto del cromosoma 22. (Se ha descrito la agenesia aislada de las glándulas paratiroides en una familia por afectación del cromosoma 6).
 - Hipoparatiroidismo familiar por mutación en el gen de la PTH, resultando una molécula defectuosa. Herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al X.
- *Pseudohipoparatiroidismos:* defectos genéticos en el sistema de la adenilato ciclasa del receptor para PTH.
 - *Tipo 1a:* por mutación en la subunidad α de la proteína estimuladora de la unión del nucleótido guanina ($G_s\alpha$). Herencia autosómica dominante. Los pacientes presentan talla corta, cara redondeada y braquidactilia (*Osteodistrofia hereditaria de Albright*). Cursa con hipocalcemia (la tetania suele ser el primer signo de presentación), hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo secundario. Existe resistencia a otras

hormonas: TSH, gonadotropinas y glucagón. Se denomina *pseudo-pseudohipoparatiroidismo* a la presencia de las malformaciones óseas sin hipocalcemia.

- *Tipo 1a con pubertad precoz*: por mutación termosensible de la proteína $G_{s\alpha}$. La proteína es inactiva a temperatura corporal, pero estable a 32°C , por lo que en los testículos no hay resistencia a las gonadotropinas.
- *Tipo 1b*: cursa con hipocalcemia pero sin malformaciones óseas. Se ha sugerido que la resistencia a la PTH sólo aparece a nivel renal.
- *Tipo 2*: hipocalcemia con fenotipo normal. Excreción urinaria de AMPc aumentada. Posible resistencia intracelular al AMPc.
- *Alteraciones del metabolismo del magnesio*:
 - Hipomagnesemia ($\text{Mg} < 0,8 \text{ mEq/l}$): provoca resistencia a la PTH y disminución de su secreción. Principales causas: malabsorción, alcoholismo crónico, sueroterapia intravenosa prolongada, fármacos (cisplatino, aminoglucósidos). La hipocalcemia no puede ser corregida con la administración de calcio, DEBEN RECIBIR MAGNESIO.
 - Hipermagnesemia ($\text{Mg} > 5 \text{ mEq/l}$): produce hipocalcemia por la supresión de la secreción de PTH. Descrita en mujeres con eclampsia tratadas con sales de magnesio.

e) **Hipovitaminosis D**: cursa con hipocalcemia e hipofosfatemia:

- Pobre ingesta o malabsorción de vitamina D,
- Escasa exposición a la luz solar,
- Tratamiento anti-epiléptico prolongado,
- Disminución de la 25-hidroxilación por enfermedades hepáticas,
- Disminución de la 1-hidroxilación por enfermedades renales,
- Raquitismo dependiente de vitamina D: *tipo 1* por formación defectuosa de 1,25-OH vitamina D; *tipo 2* por resistencia periférica a la vitamina D.

f) **Miscelánea**:

- *Sepsis y grandes quemados*: por resistencia a la PTH, disminución de la secreción de calcitriol y PTH y presencia de hipomagnesemia.
- *Envenenamiento por fluor*.

2. CLÍNICA:

- Habitualmente los síntomas suelen aparecer cuando el calcio iónico disminuye por debajo de 2,8 mg/dl (lo que equivale a un calcio total <7 mg/dl).
- a) Hipocalcemia aguda:**
 - *Síntomas neuromusculares:* parestesias, espasmos musculares (espasmo carpopedal), tetania, tetania latente (signos de Chvostek y Trousseau positivos), convulsiones focales o generalizadas, parada cardiorrespiratoria por espasmo de la musculatura laríngea.
 - *Efectos cardíacos:* prolongación del QT, desacoplamiento excitación-contracción, arritmia, disminución del efecto digitálico.
- b) Hipocalcemia crónica:** alteraciones visuales por desarrollo de cataratas.

3. DIAGNÓSTICO:

- a) Primer paso:** *confirmar la hipocalcemia.* Medir: proteínas con albúmina y calcio iónico.
- b) Segundo paso:** *determinar la causa.* Mediante: 1) historia clínica, 2) determinaciones analíticas de forma selectiva: creatinina, amilasa, fósforo, magnesio, PTH, calcidiol y calcitriol. (El calcio, el fósforo y la PTH deben ser obtenidos de la misma muestra).
- *Medir fósforo plasmático:* en los pacientes con hipocalcemia sin causa obvia (insuficiencia renal, pancreatitis aguda, hipoparatiroidismo post-quirúrgico, lisis celular...). Si estuviera elevado se medirá PTH. Si estuviera bajo, calcidiol (25-OH D3).
- Fósforo alto:
 - Con PTH baja: diagnóstico de hipoparatiroidismo (si es idiopático buscar enfermedades asociadas).
 - Con PTH alta: pseudohipoparatiroidismo.
- Fósforo bajo:
 - Con 25-OH D3 baja: indica déficit de vitamina D y será necesario estudiar malabsorción.
 - Con 25-OH D3 normal: obliga a determinar 1,25-OH D3:
 - a) 1,25-OH₂ D3 baja: alteración de 1-hidroxilación a nivel renal.
 - b) 1,25-OH₂ D3 alta: resistencia al calcitriol.
- *Medir magnesio sérico:* en los pacientes con hipocalcemia de etiología no aclarada. Puede existir deficiencia tisular de magnesio

que curse con hipocalcemia y magnesio sérico normal (sospecharlo en pacientes con alcoholismo o malabsorción e hipocalcemia resistente al tratamiento).

	HP	PHP I	PHP II	rVdR I	rVdR II	DVD	IR	Ma
Cas/Cao	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Ps/Po	↑/↓	↑/↓	↑/↓	n ó ↓/↑	n ó ↓/↑	n ó ↓/↑	↓/↑	↓/↑
PTH	↑/↓	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
FA	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
AMPc (o)	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↓	↑
25(OH)D	↓	↓	↓	↑	n ó ↓	↓	n ó ↑	↓
1,25(OH)	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓

HP: hipoparatiroidismo, PHP: pseudohipoparatiroidismo, rVdR: raquitismo resistente a vit D, DVD: déficit de vit D, IR: insuf renal crónica, Ma: malabsorción; FA: fosfatasa alcalina.

4. TRATAMIENTO:

a) Hipocalcemia leve-moderada asintomática:

- aumento de la ingesta diaria de calcio (>1000 mg/d), salvo en pacientes con hiperfosfatemia.

b) Hipocalcemia sintomática:

- *Administración intravenosa de sales de calcio:* 100-200 mg de calcio elemento en 10-20 min, diluido en suero salino o glucosado (1-2 ampollas de gluconato cálcico al 10%; 1 amp =10 ml =93 mg de calcio =4,65 mEq). Conviene monitorizar al paciente durante la administración y el ritmo de infusión no debe ser más rápido (riesgo de parada cardiaca).
 - Posteriormente, se administra calcio en infusión continua a 0,5-1,5 mg/kg/hora, a pasar en 6-8 h en soluciones muy diluidas.
 - Si fuera preciso administrar bicarbonato o fosfato, se hará por una vía intravenosa distinta para evitar la formación de sales insolubles.
 - En los pacientes en diálisis, el calcio se puede añadir al líquido de diálisis.
 - Hacer determinaciones de calcio frecuentes.
 - En los niños, la dosis es de 2 mg/kg de calcio elemental.

- Desde el inicio (y siempre que el paciente tolere vía oral) administrar simultáneamente *calcio* (500 mg/d) y *calcitriol* (0,25-0,5 mg/d) *vía oral*.
- En caso de hipocalcemia resistente al tratamiento en 24 h: *administrar sulfato de magnesio* 2 gr (16 mEq) iv a pasar en 10-20 min diluidos en 100 ml de glucosado 5%, seguido de 1 gr/hora hasta alcanzar una concentración sérica de magnesio de 0,8 mEq/l.
 - La administración de magnesio puede iniciarse de forma empírica, antes de conocer si existe realmente hipomagnesemia, siempre que la función renal sea normal (lo que permite excretar el exceso de Mg).
 - En los alcohólicos y en los pacientes con malabsorción crónica con hipocalcemia resistente al tratamiento, puede ser necesaria la administración de magnesio, aun presentando una concentración de magnesio sérico normal, por existir déficit tisular del mismo.

c) Hipocalcemia crónica:

Hipoparatiroidismo:

- Tratamiento de por vida, salvo en los casos de hipoparatiroidismo intermitente.
- Las dosis deben individualizarse para cada paciente. Los objetivos del tratamiento son el alivio de los síntomas y mantener la calcemia en el límite bajo de la normalidad (8,0-8,5 mg/dl) para evitar la hipercalciuria y el riesgo de desarrollar nefrolitiasis, nefrocalcinosis o insuficiencia renal crónica.
- Conviene determinar la calcemia una vez por semana hasta conseguir la estabilidad. A partir de entonces: valorar calcemia, fosfatemia, calciuria y función renal cada 4-6 meses, para ajuste del tratamiento.
 - Dieta libre en calcio y pobre en fósforo para evitar la hiperfosfatemia.
 - Administración de calcio vía oral: dosis inicial de 1500-2000 mg de calcio/día [*Caosina*® sobr 2,5 g; *Fortica*® comp 1250 mg; *Mastica*® comp 1260 mg; *Calcium Sandoz Forte*® (300 mg de carbonato cálcico/2,94 g de glubionato cálcico)...].
 - Administración de vitamina D vía oral: si la respuesta al tratamiento con calcio es insuficiente. Calcitriol 0,5-1 µg/d

(*Rocaltrol*[®] caps 0,25, 0,5 µg). Durante el embarazo, los requerimientos de calcitriol pueden duplicarse o triplicarse. Durante la lactancia, hay que disminuir la dosis de calcitriol, ya que la prolactina estimula su producción endógena.

- En algunos casos es posible el control de la hipocalcemia mediante el uso de una tiazida + dieta pobre en sal.
- Si persiste la hiperfosfatemia una vez corregida la hipocalcemia: añadir hidróxido de aluminio.
- Perspectivas futuras: transplante de tejido paratiroideo, hormona paratiroidea humana sintética en una dosis subcutánea al día.

Pseudohipoparatiroidismo:

- Existe menor riesgo de hipercalcemia.
- Precisa menos dosis de vitamina D: calcitriol 0,25-0,5 µg/d ó colecalciferol (vitamina D3) 50000 UI/3 veces semanales.

Hipovitaminosis D:

- Requieren dosis menores de vitamina D que en el caso de hipoparatiroidismo.
- Todo paciente en tratamiento con vitamina D o algún metabolito, debe recibir un suplemento de calcio (1,5-2 gr/d).
 - Si malabsorción: administración parenteral de colecalciferol (50000IU/mL).
 - En la insuficiencia renal y en el raquitismo dependiente de vitamina D: calcitriol 0,5-3 µg/d.

PATOLOGÍA ÓSEA Y METABOLISMO CÁLCICO: Osteoporosis.

Roa C., Peralta M.

1. CONCEPTO:

Definiciones (*Organización Mundial de la Salud*)

- *Osteoporosis*: densidad ósea inferior a 2,5 derivaciones estándar respecto al pico de masa ósea media en adultos jóvenes ($t\text{-score} \leq -2,5$).
- *Osteopenia*: densidad ósea entre 1,0 y 2,5 derivaciones estándar por debajo del pico de masa ósea media en adultos jóvenes ($-2,5 < t\text{-score} < -1,0$).
- *Osteoporosis establecida*: osteoporosis definida por criterios densitométricos + fractura.

- La osteoporosis es una alteración esquelética que se caracteriza por la pérdida de masa ósea, la alteración de la microarquitectura del hueso y el aumento del riesgo de fracturas. Las fracturas pueden ocurrir en ausencia de traumatismo o con traumas de baja intensidad.
- El riesgo relativo de fractura aumenta en 1,5 por cada desviación estándar por debajo del pico de masa ósea media.
- Es una enfermedad muy prevalente, en España afecta a más de 3 millones de personas. Se espera un incremento de los casos en las próximas décadas debido al envejecimiento poblacional. En Estados Unidos, el 13-18 % de las mujeres > 50 años y el 3-6 % de los varones de la misma edad presentan osteoporosis.

2. ETIOLOGÍA:

- *Factores de riesgo para fracturas osteoporóticas*: historia personal de fracturas en la edad adulta, historia familiar de fracturas, hábitos tóxicos (tabaquismo, alcoholismo), sexo femenino, bajo peso (< 58 Kg), edad avanzada, déficit estrogénico (menopausia precoz), dieta pobre en calcio, demencia, disminución de la agudeza visual, etnia caucásica.

ETIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

<p>OSTEOPOROSIS PRIMARIA, FISIOLÓGICA O INVOLUCIONAL</p>	<p>Aparece espontáneamente sin patología asociada que la explique.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Osteoporosis tipo I.</i> Asociada al déficit estrogénico en la mujer y androgénico en el varón. Afecta principalmente al hueso trabecular. • <i>Osteoporosis tipo II.</i> En relación con la edad a partir de la 4ª década, la causa básica es desconocida y afecta fundamentalmente al hueso cortical.
<p>OSTEOPOROSIS SECUNDARIA</p>	<p>Aparece como consecuencia de otras patologías.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Congénitas:</i> trastornos genéticos del colágeno. • <i>Endocrinológicas:</i> hipercortisolismo, hipogonadismo, tirotoxicosis, déficit de GH, diabetes mellitus, hiperprolactinemia, hiperparatiroidismo. • <i>Por inmovilización.</i> • <i>Por enfermedades malignas:</i> mielomas y linfomas. • <i>Farmacológicas:</i> heparina, ciclosporina, corticoides y metotrexate. • <i>Por malnutrición o malabsorción.</i> • <i>Asociada a enfermedades reumatológicas:</i> artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética

3. DIAGNÓSTICO:

- La presencia de una fractura sin traumatismo previo o ante mínimo trauma es diagnóstica de osteoporosis sin necesidad de confirmar la pérdida de masa ósea.
- **Radiografía simple de columna dorso-lumbar:** disminución de la densidad ósea en los cuerpos vertebrales, apareciendo la cortical como una fina línea densa (patrón “en marco de cuadro”). Vértebras en cuña, bicóncavas, fracturas por compresión.
- **Radiografía simple antero-posterior de pelvis y mano:** ensanchamiento medular con adelgazamiento cortical.
- **Absorciometría energética dual con rayos-X (densitometría ósea):** es el método de elección para el diagnóstico de osteoporosis y para la monitorización de la eficacia del tratamiento. Produce mínima radiación y es muy precisa.
 - Lugares de medición:
 - Columna lumbar (L1-L4) y cadera (cadera total o cuello femoral y trocánter).

- Antebrazo: cuando la medición de la columna o la cadera no es posible. Útil en el hiperparatiroidismo.
- Situaciones que pueden falsear los resultados: osteomalacia, osteoartritis en la región estudiada, calcificación de las partes blandas, laminectomía, uso de contrastes radiológicos, fractura previa en la región, escoliosis severa, obesidad o ascitis, deformidades vertebrales.

Indicaciones de la densitometría para el *screening* de osteoporosis

1. Mujer ≥ 65 años.
2. Mujer postmenopáusica < 65 años con factores de riesgo para fractura u osteoporosis.
3. Varón ≥ 65 años con historia de fractura por fragilidad ósea, o que va a ser sometido a corticoterapia prolongada o con factores de riesgo para fractura.

- **Ecografía de rótula y calcáneo:** puede ser una buena alternativa a la densitometría en el futuro.
- **Marcadores bioquímicos:** son indicadores de los procesos de formación y resorción ósea.

Marcadores bioquímicos

I. Formación ósea (actividad osteoblástica):

- Fosfatasa alcalina específica del hueso.
- Osteocalcina

II. Resorción ósea:

- Hidroxiprolina.
- Piridolinas y dioxipiridolinas.
- Fosfatasa ácida tartato-resistente.

- No son útiles para el diagnóstico ni para el *screening* de las osteoporosis.
- Utilidad de los marcadores:
 1. Predicción del riesgo de fractura: el incremento del recambio óseo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de fracturas.
 2. Control de la eficacia del tratamiento: cuando el tratamiento resulta eficaz se produce una disminución de los marcadores de resorción ósea a las 4-6 semanas y de los marcadores de formación a los 2-3 meses.

4. PROTOCOLO DE ESTUDIO DE LA OSTEOPOROSIS:

- Historia clínica, exploración física y encuesta dietética.
- Radiografía lateral de columna dorso-lumbar y zonas sospechosas de fracturas.
- Densitometría ósea.
- Hemograma, velocidad de sedimentación globular, bioquímica con perfil hepático y proteínas totales +/- albúmina.
- Balance calcio/fósforo.
- Hidroxiprolina y piridolinas en orina de 24 horas tras 2-3 días de dieta especial (dieta libre de colágeno).
- Determinaciones hormonales: LH, FSH, estradiol (en mujeres), testosterona (en varones), PTH y 1,25- OH₂ vitamina D.
- Otras determinaciones: cortisol en orina 24 horas (si sospecha de hipercortisolismo), TSH, T4L y T3L (si sospecha de hipertiroidismo).

5. SEGUIMIENTO:

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS	
A LOS 3 MESES	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica y exploración física. • Hidroxiprolina y piridolinas en orina. • Fosfatasa alcalina específica del hueso en suero. • Bioquímica con calcemia corregida. • Calciuria e índice calcio(o)/creatinina(o) si tratamiento con calcio o vitamina D.
AL AÑO	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica y exploración física. • Hidroxiprolina y piridolinas en orina. • Fosfatasa alcalina específica del hueso en suero. • Bioquímica con calcemia corregida. • Calciuria índice calcio(o)/creatinina(o) si tratamiento con calcio o vitamina D. • Densitometría de control.

6. TRATAMIENTO:

a) Tratamiento no farmacológico:

- *Dieta:*
 - las mujeres post-menopáusicas deben ingerir 1500 mg de calcio/día, por lo que se recomiendan suplementos de calcio en torno a 500-1000 mg/d,

- la ingesta diaria de vitamina D recomendada es de 800 UI/día. Las personas con malabsorción intestinal o en tratamiento antiepiléptico requieren cantidades mayores,
- adecuada ingesta de proteínas y calorías para evitar la malnutrición.
- *Ejercicio*: como mínimo 30 minutos al día, 3 veces por semana. El tipo y la intensidad del ejercicio dependerá de las características de cada paciente. Recomendar el aumento de la actividad de la vida cotidiana.
- *Abstinencia tabáquica*.
- *Otras recomendaciones*: evitar la ingesta excesiva de alcohol y los hábitos de vida sedentaria, vigilar tratamientos con fármacos que pueden favorecer las caídas (hipnóticos, antihipertensivos, antidiabéticos).

b) Tratamiento farmacológico:

- *Indicaciones*: mujeres postmenopáusicas que presentan osteoporosis u osteopenia (*t-score* < -1).
- **BIFOSFONATOS**:
 - Tras los datos del *Women`s Health Initiative*, los bifosfonatos han sustituido a la terapia hormonal sustitutiva como tratamiento de primera línea en la osteoporosis.
 - **Alendronato** 10 mg/d ó 70 mg/una vez a la semana (*Fosamax*® 10 mg) o **Risedronato** 5 mg/d ó 35 mg/una vez a la semana (*Actonel*® 5,30 mg). Asociar: colecalciferol 400 UI + calcio 500 mg/d (*Ideos*®, 2 comp/d) por la noche y en ayunas, siempre que la calciuria no supere los 300 mg/d.
 - **Etidronato** 400 mg/d durante 2 semanas cada 3 meses (*Difosfer*®, *Osteum*® comp 200 mg). Asociar siempre calcio (500 mg/d), y si dieta pobre o escasa exposición al sol: vitamina D (400-800 UI/d).
 - Por el riesgo de esofagitis, se recomienda tomar la medicación en ayunas al menos media hora antes de la ingesta, con agua natural (no mineral) y no adoptar el decúbito en las siguientes 2 horas.
 - Alendronato es bien tolerado y efectivo en los primeros 7 años de tratamiento.
 - La FDA ha aprobado su utilización en la *prevención de la osteoporosis*: alendronato 5 mg/d ó 35 mg/semanales, risedronato 5 mg/d ó 35 mg/semanales.

- **MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO:**

- **Raloxifeno:** 60 mg/24 h (*Evista®*, *Optruma® comp 60 mg*) aprobado por la FDA para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis. Parece menos efectivo que los bifosfonatos. Aumenta la densidad ósea y mejora el perfil lipídico. No tiene efecto sobre el endometrio. Vigilar función hepática durante el tratamiento. Asociar calcio y vitamina D.
- **Tamoxifeno:** parece que es efectivo en el tratamiento de la osteoporosis, aunque esta indicación no está aprobada por la FDA.

- **CALCITONINA:**

- Calcitonina sintética de salmón: 200 UI/día vía intranasal.
- Poco eficaz y muy cara.
- Por su efecto analgésico, su uso se limita al tratamiento del dolor agudo por fractura osteoporótica.
- Efectos secundarios: *flushing*, rinitis, náuseas, cefalea y reacciones de hipersensibilidad.

- **HORMONA PARATIROIDEA:**

- La administración intermitente de PTH estimula la formación ósea.
- Debido al alto coste del tratamiento con PTH humana sintética, su uso se limita a mujeres o varones con un riesgo muy elevado de fractura (fractura osteoporótica previa, múltiples factores de riesgo para fractura, fracaso de tratamientos previos). Dosis: 20-40 µg/d subcutánea.
- Efectos secundarios: náuseas y vómitos, cefalea, hipercalcemia. Riesgo de desarrollar osteosarcoma en ratas.

- **TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA:**

- No está indicada como tratamiento de primera línea en la osteoporosis, debido a sus efectos secundarios: aumento del riesgo de cáncer de mama, ictus y trombosis venosa, no disminución del riesgo de enfermedad coronaria.
- Indicaciones en la osteoporosis: mujeres con indicación de terapia antiresortiva que no toleren otros fármacos y mujeres premenopáusicas con déficit estrogénico.

- **TERAPIA COMBINADA:**

- Alendronato + estrógeno conjugado: esta asociación puede resultar útil cuando la monoterapia es ineficaz. En esta situación, una alternativa podría ser el uso de PTH.

- **c) Monitorización de la eficacia del tratamiento:**

- Mediante el uso de densitometría y marcadores bioquímicos.
- Hay que distinguir entre *respuesta* al tratamiento y *ganancia* de densidad ósea. El tratamiento puede disminuir el ritmo de pérdida de masa ósea, sin traducirse en un aumento de la densidad mineral.
- No se debe cambiar de estrategia terapéutica en los primeros meses de tratamiento.
- Cuando la pérdida de masa ósea se confirma al cabo de un año de tratamiento: valorar cambio.

HIPOGLUCEMIAS: Clasificación y diagnóstico diferencial.

García G., Alvarez F.

1. INTRODUCCIÓN.

- El concepto de hipoglucemia se define por la triada de Whipple:
 - Nivel bajo de glucosa plasmática
 - Cortejo sintomático en relación con el mismo.
 - Desaparición de los síntomas tras la administración de glucosa.
- La sintomatología de la hipoglucemia consta de una fase adrenérgica que ocurre en gente sana con glucemias inferiores a 60 mg/dL y una fase neuroglucopénica que ocurre con glucemias inferiores a 50 mg/dL. En ancianos puede manifestarse como síntomas neuroglucopénicos de entrada. Los diabéticos con neuropatía autonómica, que presentan hipoglucemias frecuentes o los pacientes con insulinoma suelen tener hipoglucemias desapercibidas. En algunas mujeres jóvenes sanas, tras varias horas de ayuno podemos encontrar glucemias de 40 mg/dL sin sintomatología acompañante.
- La clasificación entre hipoglucemia de ayuno y postprandial o reactiva debe ser abandonada porque no distingue entre patologías banales y graves. Es más práctico dividir al paciente con hipoglucemia en función si presenta apariencia de salud o enfermedad.

2. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA. TEST DE AYUNO EN ADULTOS.

- Las glucemias capilares mediante reflectómetro aportadas por el paciente no son válidas.
- Un nivel de glucosa plasmática normal en el momento en el que acontecen los síntomas, descarta la existencia de hipoglucemia.
- Si valoramos al paciente durante un episodio de hipoglucemia, se le deben extraer muestras para la determinación de las mismas hormonas que en el test de ayuno.
- TEST DE AYUNO
 1. Anotar fecha y hora de la última ingesta. Suspender todas las medicaciones no imprescindibles, solo permitiendo líquidos sin calorías y sin cafeína

CLASIFICACION CLÍNICA DE LAS HIPOGLUCEMIAS

Paciente aparentemente sanos	Pacientes aparentemente enfermos
<ul style="list-style-type: none"> • Sin enfermedad coexistente • Drogas • Insulinoma • Nesidioblastosis/hiperplasia islotes • Hipoglucemia facticia • Ejercicio severo • Hipoglucemia cetósica • Enfermedad compensada • Drogas • Hipoglucemia autoinmune • Diabetes mellitus (insulina, SFU, IECAS...) 	<ul style="list-style-type: none"> • Causa o condición predisponente • Fármacos • Bajo Peso Edad Gestacional • Sd Beckwith-Wiedmann • Eritroblastosis fetal • Hiperinsulinemia en neonatos de madres con DM • Defecto metabolismo ácidos grasos y aminoácidos • Déficit aislado de GH o ACTH o hipopituitarismo • Insuficiencia suprarrenal primaria • Tumores mesenquimales • Insuficiencia renal • Hepatopatía severa • Sepsis • Acidosis láctica • Malnutrición • Anorexia nerviosa • Postoperatorio resección feocromocitoma • Hipoglucemia por Ac antireceptor de la insulina • Paciente hospitalizado • NPT e insulino terapia • Shock • Hospitalización por enfermedad predisponente • Interferencia de colestiramina con la absorción de glucocorticoides

2. asegurar actividad física normal.
3. recoger muestras de sangre cada 6 horas para glucosa, insulina, péptido-C y proinsulina, hasta que la glucosa plasmática sea menor de 60 mg/dL. A partir de este momento la frecuencia de recogida de sangre será cada 2 horas (es posible durante este tiempo la toma de glucosa capilar por reflectómetro, sin embargo estas mediciones no deben determinar el fin de la prueba). Aunque se recogerán muestras repetidamente, solo determinaremos insulina, proinsulina y

péptido-C plasmáticos cuando la glucosa plasmática sea ≤ 60 mg/dL.

- Finalizar el test cuando la glucosa plasmática sea < 45 mg/dL, el paciente tenga signos o síntomas de hipoglucemia, se cumplan 72 horas de su inicio o cuando la glucosa plasmática sea < 55 mg/dL si se ha documentado previamente la triada de Whipple.
- determinar sulfunilureas y β -hidroxibutirato al final del test en la misma muestra que el resto de las determinaciones hormonales.
- A continuación administrar 1 mg IV de glucagón y medir la glucemia plasmática a los 10, 20 y 30 minutos.

CRITERIOS DE HIPERINSULINISMO	
Insulina	≥ 6 μ UI/mL (RIA) o ≥ 3 (ICMA)
Proinsulina	≥ 5 pmol/mL (ICMA)
Péptido C	> 200 pmol/L (ICMA)
β-hidroxibutirato	$< 2,7$ mmol/L
Respuesta de la glucosa plasmática al glucagón	Incremento ≥ 25 mg/mL

Con glucemias plasmáticas ≤ 60 mg/dL

* A los 30' de la administración de 1 mg de glucagón IV.

- Los pacientes con insulinoma no suelen presentar niveles de insulinemia mayores de 100 μ U/mL.
- Cuando los niveles de insulina son > 1000 μ U/mL debemos de pensar en la administración de insulina reciente o en la presencia de anticuerpos antiinsulina.
- Los pacientes con hipoglucemia mediada por insulina están bajo efecto antiglucogenolítico, neoglucogénico y anticetogénico de ésta, por lo que presentan niveles bajos de β -hidroxibutirato y elevan la glucemia plasmática en respuesta al glucagón IV.

3. HIPOGLUCEMIA CON HIPERINSULINISMO.

- Las hipoglucemias secundarias a insulina exógena son más frecuentes en diabéticos que disminuyen la ingesta o realizan ejercicio sin variar la dosis de insulina. Las hipoglucemias frecuentes

sin estos factores identificados obliga a descartar hipocortisolismo. De igual manera, la inyección de insulina en áreas cercanas a los músculos que se ejercitan puede favorecer una mayor absorción de la insulina e inducir hipoglucemias. Otros factores a tener en cuenta son: menstruación, embarazo (disminuye requerimientos de insulina), fármacos concomitantes (etanol, AAS, IECAs, betabloqueantes, etc.), gastroparesia, insuficiencia renal, etc.

- Sulfonilureas (SU): más frecuente al omitir una comida y con las SU de vida media larga (clorpropamida). La presencia de insuficiencia hepática o renal puede desencadenar hipoglucemias al disminuir el metabolismo de los fármacos. El uso concomitante de acenocumarol, sulfamidas u otros fármacos puede prolongar los efectos de las SU.
- Hipoglucemia facticia: se define como el uso subrepticio de insulina o SU. Más frecuente en personal sanitario o gente con acceso a fármacos, que suelen tener patología psiquiátrica de base. El diagnóstico se basa en la sospecha del médico y en las mismas determinaciones que en el resto de pacientes ante una hipoglucemia espontánea o tras un test de ayuno prolongado, además de la determinación de SFU de 1ª y 2ª generación en sangre u orina en el momento de la hipoglucemia, así como de meglitinidas cuando la técnica esté disponible y exista evidencia clínica. La ingesta aislada de metformina u otros antidiabéticos orales de acción periférica no produce hipoglucemia.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPOGLUCEMIAS CON HIPERINSULINISMO			
PATOLOGÍA RESPONSABLE	INSULINOMA	INSULINA EXÓGENA	FACTICIA POR SU
Proinsulina plasma	Alta	Suprimida	Normal
Insulinemia	Alta	Alta	Alta
Péptido C	Alto	Suprimido	Alto
SU en sangre u orina	Negativo	Negativo	Positivo

- Insulinoma: ver tema correspondiente.
- Hipoglucemia autoinmune: situación rara que se debe bien al síndrome de resistencia insulínica tipo B, en el que existen anticuerpos frente al receptor de insulina que pueden ser

bloqueantes o estimuladores (los pacientes presentan clínica alternante de hipoglucemia y de resistencia insulínica), o a la presencia de anticuerpos frente a la insulina (producen hipoglucemia cuando se disocian). Se tratan con corticoides.

- Hipoglucemia por pentamidina: este fármaco es tóxico para la célula beta y en una primera fase lítica puede liberar al torrente sanguíneo cantidades importantes de insulina y producir hipoglucemia. En algunos casos produce diabetes mellitus de forma permanente.

4. HIPOGLUCEMIA SIN HIPERINSULINISMO.

- Alteraciones de la gluconeogénesis: insuficiencia hepática severa, inanición, uremia, hipocortisolismo, alteraciones hereditarias del metabolismo de los hidratos de carbono.
- Etanol: en pacientes etílicos y desnutridos. No existe relación entre la concentración de alcohol plasmática y el grado de hipoglucemia. Se produce tras la depleción del glucógeno hepático (entre 8-12 horas de ayuno). La mayoría presentan clínica neuroglucopénica. El glucagón parenteral NO es eficaz. Se precisa tratamiento con infusión IV de soluciones glucosadas previa administración de vit B1 parenteral.
- Tumores no relacionados con los islotes pancreáticos: La mayoría son grandes, mesenquimales y retroperitoneales aunque existen muchos otros descritos que se asocian a hipoglucemia. Se cree que se debe a factores producidos por el tumor, entre ellos se ha implicado a la IGF-2. El tratamiento es etiológico y el diazóxido NO es eficaz. Otros factores implicados en la hipoglucemia tumoral serían una excesiva utilización de la glucosa por el tumor, infiltración hepática por tejido tumoral, déficit de glucocorticoides por infiltración metastásica de las glándulas suprarrenales, etc.

5. HIPOGLUCEMIA REACTIVA.

- Existen pocas evidencias fisiopatológicas sobre la existencia de este fenómeno como entidad nosológica específica, ya que al menos el 10% de las personas sanas presentan glucemias ≤ 50 mg/dL tras una SOG prolongada, existiendo escasa relación entre los síntomas y los niveles de glucosa plasmática.

- La mayor parte de los pacientes con clínica de hipoglucemia postprandial presenta lo que se ha llamado hipoglucemia reactiva idiopática con síntomas autonómicos asociados a ansiedad y debilidad crónica. Hoy se recomienda realizar la prueba tras la ingesta de una comida habitual o en la actividad diaria, lo que complica el diagnóstico. La mayor parte de casos ocurre en pacientes con rasgos neuróticos que se autodiagnostican de hipoglucemia y muchos experimentan síntomas autonómicos tras un test con placebo.
- Los sujetos con sintomatología de hipoglucemia postprandial pueden dividirse en:
 - Pacientes con modificación quirúrgica del tracto digestivo superior: se debe a un vaciamiento gástrico rápido que produce hiperestimulación de los reflejos vagales y sobreproducción de hormonas gastrointestinales que estimulan la liberación de insulina. La clínica es adrenérgica y el tratamiento se realiza mediante comidas múltiples poco copiosas y exentas de H de C de absorción rápida.
 - Hipoglucemia en el contexto del inicio de una diabetes mellitus: ocurre tras 4-5 horas tras la ingesta de glucosa, generalmente con historia familiar de diabetes mellitus y en muchos casos con criterios de intolerancia hidrocarbonada. Deben ser considerados como diabéticos precoces y seguir controles periódicos.
 - Otras causas: ingestión del fruto del akee en malnutridos, cirugía bariátrica, hipoglucemia facticia por SFU o insulina, galactosemia, intolerancia a la fructosa, hipoglucemia del gintonic, hipoglucemia autoinmune, síndrome de hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma, trasplante de páncreas en DM-1 y ocasionalmente en insulinomas.

6. TRATAMIENTO.

- En el paciente inconsciente: obtener acceso venoso e infundir suero glucosado 50% (*Glucosmón*®), 100mL en bolo (50 gr), seguido de SG 5-10% en perfusión hasta recuperación del nivel de conciencia. También puede intentarse Glucagón 1 mg IM o IV (*Glucagon Novo*®, amp=1 mg) en hipoglucemias por insulina o SU.

- Si transcurridos 15 minutos del inicio del tratamiento el paciente no recupera la conciencia, además de la búsqueda de otros factores etiológicos, iniciaremos tratamiento con dexametasona 10 mg en bolo IV, seguidos de 4 mg cada 6h IV, y manitol 1-2 g/kg de peso durante 10-20 g/Kg de peso ante la sospecha de edema cerebral
- En el paciente consciente: comida con azúcares solubles por VO hasta remontar la hipoglucemia. El diazóxido (*Proglícén*[®]) puede ser necesario para el control de la hipoglucemia en el insulinoma o en el hiperinsulinismo neonatal.
- En los pacientes con malnutrición severa administraremos 100 mg de tiamina previa a la infusión de glucosa para evitar una encefalopatía de Wernicke.
- En las hipoglucemias autoinmunes el tratamiento son los corticoides a dosis de Prednisona 80-100 mg durante las primeras 48-72 horas, luego disminuir tras repuesta inicial a ritmo de 10-20 mg cada 3-7 días hasta dosis de mantenimiento de 5-10 mg/d, que puede precisarse durante varios meses.
- En las hipoglucemias reactivas el tratamiento se realiza mediante comidas múltiples poco copiosas y exentas de H de C de absorción rápida.

HIPOGLUCEMIAS: Insulinoma

García G., Alvarez F.

1. INTRODUCCION.

- Tumor más frecuente de los islotes pancreáticos. Incidencia de 3-4 casos/millón de personas/año.
- Constituyen el 60% de los casos de tumores neuroendocrinos que asientan en el páncreas.
- El 90% son benignos y únicos, el 10% son múltiples, asociados con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1. 5-10% son malignos. La posibilidad de recidiva o metástasis obliga a diagnóstico preciso y seguimiento a largo plazo.

2. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

- La manifestación clínica característica es la hipoglucemia de ayuno con síntomas neuroglucopénicos que pueden o no estar precedidos de síntomas simpáticoadrenales. Ello hace que pueda retrasarse el diagnóstico, incluso clasificarlo como epilepsia, demencia o ansiedad. El 18,5% de los pacientes presenta ganancia de peso.
- La tríada clásica de Whipple (clínica de hipoglucemia, demostración bioquímica de la misma y recuperación con la ingesta) no siempre está presente, lo que hace necesario en muchos casos la realización de un test de ayuno controlado.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO.

- Se debe determinar la glucemia, insulinemia, péptido C en plasma, y proinsulina.
- La determinación de proinsulina se recomienda, ya que los métodos modernos de determinación de insulina son muy específicos y algunos insulinomas sólo secretan proinsulina.

DATOS BIOQUÍMICOS PARA EL DIAGNOSTICO DE INSULINOMA

GLUCEMIA	< 40 mg/dL
INSULINEMIA	> 6 uUI/mL
PÉPTIDO C	> 0.2 nmol/L
INSULINEMIA / GLUCEMIA	> 0.3
PROINSULINA	> 20 pmol/L

- Los niveles de beta-OH-butilato pueden ayudar en el diagnóstico diferencial, ya que son bajos en el insulinoma y elevados en la hipoglucemia etílica y en los errores congénitos del metabolismo (galactosemia, fructosemia, etc.).
- Es preciso excluir EN TODOS LOS CASOS el hipocortisolismo.
- También es preciso descartar hipoglucemia por sulfonilureas, determinando las mismas en plasma u orina.

DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN.

- TAC helicoidal: es la prueba de imagen de primera elección y ofrece una sensibilidad de casi el 100% cuando el insulinoma mide más de 0.8 cms. Mucha más sensibilidad y valor predictivo positivo que con la TAC convencional.
- RM: útil para diferenciar las metástasis hepáticas de la hiperplasia nodular focal hepática o el hepatocarcinoma, cosa que no hace el TAC. Las metástasis no captan contrastes superparamagnéticos (óxido de hierro). Para el diagnóstico del tumor pancreático no es fiable, pues la sensibilidad es sólo del 30% en tumores menores de 2 cms.
- Gammagrafía con In-pentetreótido: sólo la mitad de los insulinomas expresan receptores para la somatostatina, pero si se detecta el tumor, el valor predictivo positivo es del 100%. Tiene mayor utilidad en la identificación de metástasis y recidiva tumoral y en la predicción de una respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina.
- Arteriografía: solo se emplea en casos dudosos pues tiene una sensibilidad del 72%. Cuando se combina con estimulación con calcio intrarterial, la sensibilidad es de casi el 100%. La inyección de calcio produce un aumento instantáneo de la secreción de insulina por parte del insulinoma.
- Cateterismo venoso selectivo: sensibilidad de 45-50%, se prefiere su uso de forma combinada con arteriografía y estimulación con calcio.
- Ecografía endoscópica: la sensibilidad es del 93% con tumores de cuerpo y cola, pero sólo del 37% con los de cabeza.
- Ecografía intraoperatoria: hoy en día, la imposibilidad de localizar el insulinoma con esta técnica es del 0-5%, según las series.

3. TRATAMIENTO.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

- El tratamiento del insulinoma es la cirugía con una tasa de curación >90-95%, ya que la mayoría son benignos. No ocurre así en los múltiples o en el maligno.
 - Insulinomas benignos y únicos en cabeza y cuerpo: enucleación del tumor.
 - Insulinomas benignos y únicos en cola: pancreatectomía distal respetando el bazo.
 - Insulinomas múltiples en MEN1: Pancreatectomía subtotal, con enucleación de los de la cabeza, respetando el bazo.
- Tanto la enucleación como la pancreatectomía distal se pueden realizar mediante cirugía laparoscópica.
- Tras la cirugía, el 10% puede desarrollar diabetes mellitus permanente. La monitorización de la glucemia postoperatoria puede ser útil para valorar la posibilidad de recidiva tumoral y la aparición de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado.

TRATAMIENTO MÉDICO

- Se recomienda dieta rica en hidratos de carbono y proteínas en múltiples tomas para evitar la hipoglucemia.
- Indicado para tratamiento sintomático prequirúrgico, en metástasis o en enfermedad residual.
- Diazóxido (*Proglícén®*, comp 100 mg): bloquea la liberación de insulina actuando en los canales de potasio de la célula beta. Se comienza por 100mg/8h y se va subiendo la dosis si es preciso hasta 800 mg/d en varias dosis. Los efectos adversos son: retención de líquido (dar tiacida para evitarlo), e hirsutismo. Debe retirarse una semana antes de la cirugía.
- Octreótide y lanreótide (ver capítulo de acromegalia para dosis y preparados): no todos responden, sólo los que expresan receptores para la somatostatina. Incluso en los insulinomas que no los expresan, el uso de análogos de la somatostatina puede AGRAVAR LA HIPOGLUCEMIA por supresión de hormonas contrarreguladoras.

INSULINOMAS MALIGNOS.

- Supervivencia media de 4 años, el tumor pancreático suele medir más de 2.5 cms y las metástasis suelen ya encontrarse en ganglios linfáticos e hígado.
- La cirugía citoreductora está indicada siempre que sea posible, así como la resección de metástasis localizadas. También se pueden tratar las metástasis hepáticas con criocirugía, embolización química a través de catéter o mediante lesión térmica en una laparoscopia.
- Quimioterapia sistémica: combinación de estreptozocina con doxorubicina es hasta ahora el régimen mejor en cuanto a supervivencia y regresión tumoral.

PATOLOGÍA ENDOCRINA MÚLTIPLE Y TUMORES NEUROENDOCRINOS: **Neoplasia endocrina múltiple**

Roa C., Peralta M.

1. CONCEPTO:

- Las Neoplasias Endocrinas Múltiples representan un conjunto de síndromes de herencia autosómica dominante, con alto grado de penetrancia, en los que se produce transformación maligna de varias glándulas de secreción endocrina en un mismo individuo.
- Son trastornos poco frecuentes pero con importantes implicaciones clínicas.

2. NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1:

- *Caso de MEN-1:* se define como la presencia de 2 de los 3 tumores principales relacionados con MEN-1: adenoma paratiroideo, tumor pancreático y adenoma hipofisario.
- *MEN-1 familiar:* al menos un caso de MEN-1 + al menos un familiar de 1º grado con uno de los tres tumores principales.
- Se han descrito hasta otros 20 tumores endocrinos y no endocrinos relacionados con el MEN-1 (tumores carcinoides, adrenales, lipomas, collagenomas, angiofibromas faciales...).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

a) Hiperparatiroidismo primario:

- Es la manifestación más frecuente y precoz del MEN-1, presente en casi el 100% de los pacientes.
- Edad de aparición: 20-25 años (¡30 años antes que la forma esporádica!).
- La histología más frecuente es la hiperplasia y suelen encontrarse afectadas tres glándulas o las cuatro.
- Tratamiento: cirugía. Existe controversia respecto al momento y al tipo de operación.

b) Tumores entero-pancreáticos:

- Aparecen en el 30-75% de los pacientes.
- A partir de la 3ª década de vida pueden ser diagnosticados mediante pruebas bioquímicas o de imagen, pero no suelen dar síntomas hasta los 40 años.

204 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

- Suelen ser multicéntricos y se localizan en el páncreas o en la mucosa duodenal.
- Histología: microadenomas, macroadenomas y carcinomas.
- Orden de frecuencia en relación a la secreción hormonal: gastrinomas (60%), insulinomas (15-30%), glucagonomas (3-10%), VIPomas (5%), tumores no funcionantes (5%).
- Diagnóstico:
 - *Screening* bioquímico: glucosa en ayunas, gastrina, insulina, proinsulina, glucagón, cromogranina A.
 - Medición de la secreción ácida gástrica basal o de la gastrinemia tras el estímulo con secretina si sospecha de gastrinoma.
 - *Test* del ayuno si sospecha de insulinoma.
 - Pruebas de imagen: octreo-scan, ecografía endoscópica, TAC, RM.
- Tratamiento: quirúrgico en el caso de insulinoma, médico en el resto (inhibidores de la bomba de secreción de protones y análogos de somatostatina). El tratamiento del gastrinoma solitario es quirúrgico, pero en los casos asociados a MEN-1 suelen ser múltiples o presentar metástasis en el momento del diagnóstico, por lo que la cirugía no suele estar indicada.

c) Tumores hipofisarios:

- Aparecen en el 10-60% de los pacientes.
- Habitualmente miden < 1 cm.
- Orden de frecuencia: prolactinomas (60%); GHomas (25%), ACTHomas (3-10%), tumores no funcionantes (5-10%).
- *Screening*: prolactina, IGF-1 y resonancia magnética de la región sellar.
- Tratamiento: como el de los casos esporádicos.

d) Otras manifestaciones:

- Tumores carcinoides:
 - Carcinoides tímicos (5%): se da en varones, especialmente en los fumadores. Son no funcionantes. Comportamiento agresivo. Se recomienda: *screening* periódico mediante radiografía de tórax, abstinencia tabáquica y tiectomía profiláctica en los pacientes que se someten a paratiroidectomía.
 - Carcinoides bronquiales (2%): aparecen con más frecuencia en mujeres.

- Afectación adrenal (20-40%): hiperplasias, adenomas y carcinomas.
- Lipomas (75%), angiofibromas faciales (40-80%), angiomiolipomas.
- Adenomas tiroideos.
- Ependimomas de la médula espinal.

GENÉTICA:

- El gen responsable se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11 (CRM 11q13) y codifica una proteína, llamada “*menina*”, que se localiza en el núcleo celular y cuya función no está suficientemente aclarada.
- Herencia: autosómica dominante.
- En un 10-20% de los MEN-1 familiares no se ha encontrado mutación en este gen.
- Debe realizarse screening genético a todos los familiares de primer grado. Los portadores del gen MEN-1 deben someterse a un *screening* clínico y bioquímico periódico. Los familiares con estudio genético negativo no necesitan continuar con este seguimiento. En las familias en las que no se encuentra mutación, también se recomienda seguimiento clínico y bioquímico.

PRUEBAS DE SCREENING EN PORTADORES DE GEN MEN-1

Hiperparatiroidismo primario	– medición anual de calcemia y PTH.
Gastrinoma (S. Zollinger-Ellison)	– medición anual de gastrina basal. secreción ácida gástrica basal, – gastrinemia tras estímulo con secretina.
Insulinoma	– determinación anual de glucemia basal e insulina,
Otros tumores entero-pancreáticos	– determinación anual de cromogranina-A, glucagón, proinsulina, – realización cada 3 años de: octreo- <i>scan</i> , TAC o RM.
Tumores hipofisarios	– determinación anual de prolactina e IGF-1, realización cada 3 años de RM sellar.
Tumores carcinoides	– realización periódica de RX de tórax (carcinoides tímico), – realización cada 3 años de TAC (carcinoides bronquial o intestinal).

3. NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2:

El MEN-2 se subdivide en 3 síndromes principales de herencia autosómica dominante:

- **MEN-2A:** representa el 75% de los MEN-2 y se caracteriza por la triada:
 - *Carcinoma medular de tiroides*: manifestación más precoz y frecuente, presente en casi el 100% de los casos. Suele aparecer en la infancia. Habitualmente multicéntrico y bilateral.
 - *Feocromocitoma*: presente en 30-50% de los casos. Unilateral o bilateral. Por lo general, de aparición más tardía que el CMT (aproximadamente 10 años).
 - *Hiperplasia paratiroidea primaria*: presente en un 20-30%.
 - Existe un subgrupo de pacientes que presentan *MEN-2A con liquen amiloideo*: triada característica + lesiones cutáneas papulares, pruriginosas y pigmentadas en espalda y extremidades, secundarias al depósito de amiloide.
- **MEN-2B:** es la variante más grave del MEN-2 y presenta:
 - *Carcinoma medular de tiroides*: manifestación más frecuente, resulta más agresivo que cuando se asocia a MEN-2A y aparece a una edad más temprana.
 - *Feocromocitoma*: presente en casi el 40% de los pacientes.
 - *Ganglioneuromatosis múltiple*: de localización mucosa (labios, lengua, párpados) e intestinal.
 - *Hábito marfanoide*.
- **Carcinoma Medular de Tiroides Familiar:** este síndrome no se asocia con ninguna de las otras manifestaciones del MEN-2A y 2B. Para su diagnóstico, la familia debe cumplir estrictamente los siguientes criterios:
 - Más de 10 miembros afectados.
 - Varios de los portadores o de los sujetos afectados deben tener >50 años.
 - Historia médica completa en los miembros de mayor edad.

GENÉTICA:

- Todas las variantes de MEN-2 presentan mutaciones germinales en el proto-oncogen RET, localizado en el CRM 10. La proteína RET es una tirosín-quinasa de la membrana celular implicada en la

traducción de señales de crecimiento y diferenciación en varios tejidos.

- El 98% de los casos-índice de MEN-2 presentan mutación del gen-RET.
- A diferencia del MEN-1, *en el MEN-2 el diagnóstico genético tiene una importantísima repercusión clínica.* Debido a la alta mortalidad derivada del Carcinoma Medular de Tiroides, se debe plantear tiroidectomía profiláctica en los pacientes con estudio genético positivo.
- Cuando se detecta un caso con mutación RET, hay que realizar estudio genético a todos sus familiares de primer grado:
 - En los familiares con estudio genético positivo hay que plantear tiroidectomía precoz profiláctica y seguimiento bioquímico para la detección de otros tumores.
 - En los familiares con estudio genético negativo no es necesaria la tiroidectomía ni el seguimiento.
- Entre un 2-5% de las familias con MEN-2 no se ha encontrado mutación RET.

SEGUIMIENTO BIOQUÍMICO.

- El *screening* bioquímico para la detección precoz del Carcinoma Medular de Tiroides se realizará en:
 - En aquellas familias en las que no se ha encontrado mutación RET,
 - En los pacientes con estudio genético positivo en los que se pospone la tiroidectomía.

SEGUIMIENTO BIOQUÍMICO MEN-2	
Carcinoma Medular de Tiroides	– calcitonina sérica basal, – tests de estimulación con infusión de calcio o pentagastrina.
Feocromocitoma	– metanefrinas en plasma, – catecolaminas y metanefrinas en orina 24 h.
Hiperparatiroidismo Primario	– calcio sérico, – PTH sérica.

TRATAMIENTO:

- El tratamiento del carcinoma medular de tiroides, del feocromocitoma y del hiperparatiroidismo primario es quirúrgico.
- Hay que descartar la presencia de feocromocitoma antes de intervenir cualquiera de los otros tumores.
- En los niños con estudio genético positivo se recomienda tiroidectomía total profiláctica antes de los 5 años de edad en el MEN-2A y en el primer año de vida en el MEN-2B.

PATOLOGÍA ENDOCRINA MÚLTIPLE Y TUMORES NEUROENDOCRINOS:

Tumores carcinoides

Roa C., Peralta M.

1. CONCEPTO:

- Los tumores carcinoides son neoplasias neuroendocrinas que se originan a partir de células enterocromoafines del tracto gastrointestinal, respiratorio o genitourinario.
- Son poco frecuentes, con una incidencia < 3 casos/100.000 habitantes.
- El pico de incidencia ocurre entre los 50 y 70 años de edad.
- El 67% se localizan en el tracto gastrointestinal [intestino delgado (40%); recto (25%); estómago (10%)] y el 25% en el aparato respiratorio.
- El 22% se asocia con la aparición de otros tumores no-carcinoides.

2. CLASIFICACIÓN:

- En función de las divisiones embrionarias del tracto digestivo.

Tumores carcinoides del intestino anterior	<ul style="list-style-type: none"> - árbol bronquial, - pulmones, - estómago.
Tumores carcinoides del intestino medio	<ul style="list-style-type: none"> - intestino delgado, - apéndice, - colon proximal.
Tumores carcinoides del intestino posterior	<ul style="list-style-type: none"> - colon distal, - recto, - tracto genitourinario.

- Los tumores carcinoides se pueden dividir en benignos o malignos en función de la presencia o no de metástasis.
- La probabilidad de presentar metástasis se relaciona con el tamaño y la localización del tumor primario (más frecuente en los carcinoides de intestino delgado y colon).

CLASIFICACIÓN DE LOS CARCINOIDES GÁSTRICOS

Tipo 1: carcinoinde gástrico + gastritis atrófica y anemia perniciosa.

Tipo 2: carcinoinde gástrico + gastrinoma o MEN-1.

Tipo 3: carcinoinde gástrico esporádico (forma más agresiva).

3. CLÍNICA:

- La gran mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos y el diagnóstico se hace accidentalmente.
- Síntomas derivados de la localización y el tamaño tumoral: oclusión intestinal, dolor abdominal, isquemia mesentérica en los tumores de gran tamaño del tracto digestivo.
- Dolor torácico, tos, hemoptisis o neumonías de repetición en los carcinoides pulmonares.

SÍNDROME CARCINOIDE:

- Aparece en < 10% de los pacientes.
- Implica un empeoramiento del pronóstico, ya que el 90% de los pacientes tienen metástasis hepáticas.
- Se produce por acción de múltiples sustancias liberadas por los tumores carcinoides a la circulación sanguínea: aminas (triptófano, serotonina, histamina), calicreína, prostaglandinas y polipéptidos (VIP, somatostatina, gastrina, insulina, ACTH...).
- Gran parte de estas sustancias se inactivan en el hígado. Por este motivo, los carcinoides intestinales sólo presentan síntomas cuando metastatizan al hígado. Los carcinoides de localización extra-intestinal (principalmente pulmón y ovario) pueden dar clínica sin necesidad de metástasis hepáticas ya que liberan sus productos directamente a la circulación sistémica.
- Síntomas: *flushing* facial acompañado de hipotensión y taquicardia, telangectasias venosas, diarrea, broncoespasmo.
- “*Crisis carcinoide*”: hipotensión grave y prolongada, que puede ocurrir tras la palpación de la masa tumoral (ya sea durante las maniobras de exploración o en la cirugía) o en la inducción de la anestesia.
- El síndrome carcinoide se asocia con: aumento de la incidencia de úlcera péptica, desarrollo de pelagra e hipoproteinemia (por consumo de triptófano para sintetizar serotonina) y cardiopatía valvular por depósito de fibrina en las válvulas.

4. DIAGNÓSTICO:

- Pruebas bioquímicas:
 - Ácido hidroxindolacético en orina de 24 horas.
 - Concentración de serotonina en plasma.
 - *Tests* de provocación: con epinefrina o con pentagastrina.

- Pruebas de imagen:
 - TAC abdominal.
 - Octreo-*scan*.
 - Otras: estudios baritados, endoscopia, RM, angiografía, Rx tórax, TAC torácico.

5. TRATAMIENTO:

- Tumor carcinoide localizado: quirúrgico.
- Tumor carcinoide metastatizado:
 - resección de metástasis hepáticas sólo en casos muy seleccionados, se puede intentar embolización o quimioembolización a través de la arteria hepática,
 - Octeotrido +/- Interferon alfa.
- Síndrome carcinoide:
 - evitar factores desencadenantes,
 - diarrea: codeína, colestiramina,
 - asma: teofilina, agonistas β -2.
 - En los cuadros muy sintomáticos: **Octeótrido** (*Sandostatin*[®]) 50 μ g/8-12 h vía subcutánea (se puede ir aumentando la dosis hasta 500 μ g/8h) o 20 mg/4 semanas im si se utiliza la forma de depósito (*Sandostatin Lar*[®]). Efectos secundarios: desarrollo de coleditiasis (control ecográfico cada 6 meses; uso de ácido ursodesoxicólico de forma profiláctica), molestias gastrointestinales. **Lanreótido** (*Somatulina*[®]) 20-30 mg/10-14 días im.
 - Crisis carcinoide: sueroterapia + octeótrido. La administración de catecolaminas para control de la hipotensión puede empeorar el cuadro al favorecer la liberación de más mediadores al torrente sanguíneo.

PATOLOGÍA ENDOCRINA MÚLTIPLE Y TUMORES NEUROENDOCRINOS: Tumores neuro-endocrinos pancreáticos

Roa C., Peralta M.

1. CONCEPTO:

- Los tumores neuro-endocrinos pancreáticos, también conocidos como tumores de las células de los islotes pancreáticos, son neoplasias poco frecuentes.
- Se pueden dividir en 2 grupos:
 - **Tumores funcionantes:** representan el 85%. Producen hormonas biológicamente activas (insulina, gastrina, glucagón, somatostatina, VIP...) responsables de la clínica característica de cada síndrome.
 - **Tumores no funcionantes:** representan el 15% restante. Provocan síntomas secundarios al efecto masa (obstrucción de la vía biliar o del duodeno, hemorragia digestiva...).

2. INSULINOMA:

- Es el más frecuente de los tumores neuro-endocrinos pancreáticos, representando el 60%.
- *Consultar Tema de este manual.*

3. GASTRINOMA (Síndrome de Zollinger-Ellison):

- Abarca el 20% de los tumores neuro-endocrinos pancreáticos.
- El 80% de los casos son formas esporádicas y el 20% se asocia a MEN-1.
- *Clínica:* el exceso de secreción de gastrina provoca:
 - desarrollo de múltiples úlceras pépticas recidivantes de localizaciones atípicas por la hipersecreción ácida,
 - diarrea,
 - dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso.
- 1/3 de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico, siendo el hígado el lugar más común.
- *Diagnóstico:*
 - Concentración de gastrina sérica en ayunas: 150-1000 pg/mL.
 - Test de estimulación con secretina: para diferenciar de otras causas de hipergastrinemia (anemia perniciosa, gastritis

crónica, insuficiencia renal, feocromocitoma). La secretina aumenta la secreción de gastrina en los pacientes con gastrinoma.

– Pruebas de imagen: octreo-*scan*, SPECT, arteriografía, TAC.

• *Tratamiento:*

– Gastrinoma esporádico sin metástasis: cirugía. Más del 40% de los pacientes mantienen hiperclorhidria tras la cirugía, para evitarla se puede realizar una vagotomía proximal durante el acto quirúrgico o bien tratamiento antisecretor a largo plazo.

– Gastrinoma asociado a MEN-1: tratamiento médico con un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol 60 mg/d; lansoprazol 45 mg/d; rabeprazol 60 mg/d).

– Metástasis de gastrinoma: análogos de somatostatina de larga duración, interferón alfa, cirugía en casos muy seleccionados, embolización o quimioembolización hepática.

4. VIPOMA (Síndrome de Verner-Morrison):

• El péptido intestinal vasoactivo (VIP) provoca un aumento de la secreción de agua y electrolitos a la luz intestinal por activación de la adenilato ciclasa de las células del epitelio intestinal.

• Los tumores productores de VIP habitualmente se localizan en el páncreas, aunque otras neoplasias no pancreáticas pueden secretarlo: carcinoma broncogénico, carcinoma de colon, feocromocitoma, hepatoma, ganglioneuroblastoma y tumores adrenales.

• Son tumores muy poco frecuentes.

• *Clínica:*

– *Diarrea acuosa* masiva (volumen de heces > 700 mL/d) y prolongada, que cursa con *hipopotasemia* y deshidratación.

– *Hipoclorhidria*.

– Otros síntomas: hiperglucemia, hipercalcemia.

• *Diagnóstico:*

– Demostración de diarrea secretora: osmolaridad de las heces próxima a la del plasma.

– Concentración sérica de VIP: > 75 pg/mL.

– Pruebas de imagen: TAC abdominal, ecografía endoscópica.

- Tratamiento:
 - Reposición hidroelectrolítica.
 - Control de la diarrea: **octreótido** (*Sandostatin*[®] 50-100 ng/8 h sc; *Sandostatin Lar*[®] inyección mensual im). En los casos resistentes se pueden asociar glucocorticoides.
 - Resección del tumor en casos localizados.
 - Si enfermedad metastásica: octreótido +/- interferón alfa, resección de las metástasis en casos seleccionados, embolización o quimioembolización hepática.

5. GLUCAGONOMA:

- Tumor muy raro que se origina en las células α pancreáticas, productoras de glucagón.
- El tumor suele ser de gran tamaño en el momento del diagnóstico, presentando metástasis (las más frecuentes: hepáticas).
- El pronóstico no es malo, incluso en los casos con metástasis, ya que es un tumor de crecimiento lento.
- *Clínica:*
 - Diabetes mellitus: de carácter moderado (la secreción de insulina por las células β está conservada).
 - Eritema migratorio necrolítico: placas o pápulas eritematosas de distribución en extremidades, cara y periné, dolorosas o pruriginosas, por necrólisis superficial. Glositis, queilitis o blefaritis por afectación mucosa.
 - Otros síntomas: pérdida de peso, molestias gastrointestinales, anemia normocítica normocrómica, trombosis venosa con riesgo de tromboembolismo, síntomas neurológicos, hipolipidemia, hipoaminoacidemia.
- *Diagnóstico:*
 - Concentración sérica de glucagón: >500 pg/mL.
 - TAC abdominal.
 - Ecografía endoscópica en el caso de tumores pequeños (<3mm).
- Tratamiento:
 - Resección del tumor en los casos localizados.
 - En la enfermedad metastásica: análogos de somatostatina +/- interferón alfa, resección, embolización o quimioembolización de las metástasis en casos muy seleccionados, quimioterapia.

6. SOMATOSTATINOMA:

- La somatostatina es un péptido que inhibe la secreción de varias hormonas (insulina, glucagón, gastrina, colescistoquinina, GH) y la secreción exocrina pancreática.
- El somatostatinoma es un tumor raro que se origina en las células D del páncreas.
- Un 30% de los casos, origen intestinal (duodeno, intestino delgado).
- Habitualmente tumor de mal pronóstico, ya que suele haber metástasis en el momento del diagnóstico.
- Se asocia con la enfermedad de Von Recklinghausen.
- *Clínica:*
 - Dolor abdominal y pérdida de peso.
 - Tumores de localización pancreática: triada clásica secundaria a la secreción de somatostatina (diabetes mellitus, colelitiasis y diarrea con esteatorrea).
 - Tumores intestinales: síntomas locales por efecto masa.
- *Diagnóstico:*
 - Concentración sérica de somatostatina: > 160 pg/mL.
 - Pruebas de imagen: TAC abdominal, ecografía, octreo-scan.
- *Tratamiento:*
 - Cirugía en los casos localizados.
 - Si existen metástasis: valorar quimioterapia, resección de metástasis hepáticas en casos seleccionados, quimioembolización hepática.

PATOLOGÍA ENDOCRINA MÚLTIPLE Y TUMORES NEUROENDOCRINOS: Síndromes poliglandulares autoinmunes

Roa C., Peralta M.

1. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 1.

- Síndrome muy poco frecuente caracterizado por la presencia de *candidiasis mucocutánea crónica*, *hipoparatiroidismo primario* e *insuficiencia adrenal autoinmune*. Para diagnosticarlo, dos de las tres enfermedades deben estar presentes en un mismo individuo.
- Es una enfermedad autosómica monogénica de herencia recesiva que se produce por mutaciones en el *gen regulador autoinmunitario* (AIRE) del cromosoma 21q22. También están descritos casos esporádicos.
- Existe un aumento de la incidencia en relación con los siguientes HLA: HLA-A28, HLA-A3, HLA-DR5.
- Ocurre en la infancia y la evolución completa del síndrome suele darse en los primeros 20 años de vida. La candidiasis es la primera manifestación y suele ocurrir antes de los 5 años. Le sigue el hipoparatiroidismo y por último la enfermedad de Addison.
- La candidiasis mucocutánea crónica afecta a la piel, las uñas y a las mucosas oral, esofágica y vaginal. Las formas más leves se manifiestan como queilitis angular intermitente y las más graves como inflamación aguda de casi todas las mucosas. La afectación de la mucosa intestinal puede producir diarrea. La candidiasis sistémica es muy rara en estos pacientes, salvo que se encuentren inmunodeprimidos. Existe riesgo de malignización.
- El síndrome se asocia con menor frecuencia a otras endocrinopatías de etiología autoinmune: hipogonadismo hipergonadotropo, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune e hipofisitis linfocítica.
- Puede presentarse junto con otras enfermedades autoinmunes: anemia perniciosa, gastritis crónica autoinmune, hepatitis crónica autoinmune, síndrome de Sjögren, alopecia, vitíligo, queratoconjuntivitis.
- Se asocia con distrofias ectodérmicas: hipoplasia del esmalte dental, distrofia ungueal punteada, calcificación de la membrana timpánica.

- *Tratamiento*: ciclos periódicos de antifúngicos, sustitución hormonal según los déficit presentes y tratamiento inmunosupresor en los casos de hepatitis.

2. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 2.

- Este síndrome es más frecuente que el tipo 1, con una prevalencia de 1-2 casos/100.000 habitantes.
- Se caracteriza por la presencia de *insuficiencia adrenal autoinmune* (o anticuerpos anti-adrenales positivos) junto con *enfermedad tiroidea autoinmune* (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, bocio eutiroideo con anticuerpos tiroideos positivos) y/o *diabetes mellitus tipo 1*.
- *Síndrome de Schmidt*: insuficiencia adrenal + enfermedad tiroidea autoinmune.
- *Síndrome de Carpenter*: insuficiencia adrenal + diabetes mellitus tipo 1.
- Se da con más frecuencia en mujeres y en la edad media de la vida, siendo muy raro en la infancia.
- Se hereda de forma autosómica dominante con baja penetrancia y se ha asociado con los haplotipos HLA clase II: DR3 y DR4.

SPA-tipo 2		
	<i>Frecuencia</i>	<i>Anticuerpos</i>
• Insuficiencia adrenal autoinmune.	100 %	ACA, 21-OH.
• Enfermedad tiroidea autoinmune.	70-80 %	Anti-peroxidasa, anti-tiroglobulina
• Diabetes mellitus tipo 1.	30-50 %	ICA, GAD, IA-2A, IAA.

ACA: anticuerpos anti-corteza adrenal; 21-OH: anti-21-hidroxilasa; ICA: anti-citoplasma de células de los islotes; GAD: anti-descarboxilasa de ácido glutámico; IA-A2: antígeno asociado a insulinooma; IAA: anti-insulina.

- Otros anticuerpos presentes: anti-células productoras de esteroides (marcadores de insuficiencia ovárica), anti-endomisio y anti-transglutaminasa (marcadores de enfermedad celiaca).
- Secuencia habitual de aparición: primero la diabetes mellitus, después la enfermedad tiroidea y por último la enfermedad de Addison.

- Se asocia con menor frecuencia a otras enfermedades de etiología autoinmune: enfermedad celiaca, miastenia gravis, hipogonadismo hipergonadotrópico, vitíligo, alopecia, hepatitis crónica, gastritis atrófica, anemia perniciosa.

3. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 3.

- Cursa sin enfermedad de Addison.
- Se define por la asociación entre enfermedad tiroidea autoinmune con diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa, vitíligo o alopecia.
- *Autoinmunidad tiro-gástrica*: definida por la asociación enfermedad tiroidea autoinmune + anemia perniciosa.

4. ACTITUD ANTE UN SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE.

- Ante un paciente con diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmune debe realizarse un seguimiento periódico del paciente (al menos 2 veces al año) y de los familiares de primer grado (aunque estén asintomáticos).
- Un *screening* completo incluye: anamnesis, exploración física con toma de tensión arterial, calcio, fósforo, sodio, potasio, magnesio, ALT, glucemia en ayunas, cortisol y ACTH basales, TSH, FSH y LH, estradiol, testosterona, anticuerpos anti-pancreáticos, anticuerpos anti-tiroideos, anticuerpos anti-adrenales y anti-parietales.

**SECCIÓN III.
NUTRICIÓN CLÍNICA
Y DIETÉTICA**

Coordinador: José Antonio Balsa Barro

INTERVENCION EN LA DISLIPEMIA

Luque-Ramírez M., Sánchez A.

1. INTRODUCCIÓN.

- La dislipemia es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular (ECV), que representa un 50% de la mortalidad en países desarrollados.
 - Principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV)*: edad \geq 45 años en varones, mujeres \geq 55 años, HTA, tabaquismo activo, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primer grado (< 55 varones o < 65 años mujeres), HDL < 40 mg / dL. Restar un factor de riesgo si HDL \geq 60 mg/dL.
 - Otros FRCV: lipoproteína (a) elevada, hiperhomocisteinemia, LDL pequeñas y densas, obesidad visceral, elevación de proteína C reactiva, resistencia insulínica, hipertrigliceridemia, enfermedad arteriosclerótica asintomática.
- * FRCV a considerar en la decisión de tratamiento y objetivos del mismo.
- Es importante la identificación de formas familiares:
 - Hiperlipidemias secundarias: dislipemia diabética, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, hepatopatía colestásica, consumo enólico, embarazo, fármacos: progestágenos, esteroides anabolizantes, corticoesteroides, inhibidores de la proteasa, ácido cis-retinoico, ciclosporina, tiazidas.

DISLIPEMIAS FAMILIARES			
	Etiología	Clínica	Tratamiento
I) Aumento de colesterol Hipercolesterolemia familiar (HF) homocigota	AD. Mutación receptor LDL	Prevalencia: 1 / 10 ⁶ Niveles LDL: 700-1200 mg/dL Xantomas tendinosos y tuberosos Arterioesclerosis precoz grave y generalizada Valvulopatía aórtica	Aféresis de LDL Estatinas Transplante hepático Terapia génica (experimental)
HF heterocigota	AD. Mutación receptor LDL.	Prevalencia: 1 / 500 Niveles LDL: 350-500 mg/dL Xantomas tendinosos EC prematura	Dieta y ejercicio Estatinas Resinas Ácido nicotínico
HF poligénica	Poligénica	Prevalencia: 1/10-20 Niveles LDL > 190 mg/dL Aumento de RCV	Dieta y ejercicio Estatinas Resinas Ácido nicotínico
Defecto familiar de Apo B-100	AD	Prevalencia: 1 / 1000 Niveles de LDL: 350-500 mg/dL Xantomas tendinosos Arterioesclerosis prematura	Dieta y ejercicio Estatinas Resinas Ácido nicotínico
II) Aumento de triglicéridos Defecto familiar de lipoproteinlipasa	AR. Distinción o ausencia de LPL	Niveles TGs: > 500 mg/dL Xantomas eruptivos Hepatoesplenomegalia Pancreatitis y dolor abdominal recurrente desde la infancia	Dieta pobre en grasas Ejercicio Escasa respuesta a fibratos Ácido nicotínico

DISLIPEMIAS FAMILIARES			
	Etiología	Clínica	Tratamiento
Defecto familiar de apo CII	AR. Déficit funcional de LPL	Pancreatitis y dolor abdominal recurrente desde la infancia Xantomas eruptivos (raros)	Dieta pobre en grasa Escasa respuesta a fibratos MCT
Hipertrigliceridemia familiar/ poligénica	AD. ¿Poligénica? Alteración en la actividad de la LPL	Niveles TGs: 200-500 mg/dL Aumento de RCV	Dieta y ejercicio Fibratos Estatinas Ácido nicotínico
III) Aumento colesterol y TGs			
Disbetalipoproteinemia	Homocigosis apo E2	Prevalencia: 1 / 10 ⁴ Niveles TGs: 200-499 mg/dLy Colesterol total (CT): 300-400 mg/dL VLDLc/TGs > 0,3 HDL y LDL bajas Xantomas palmares y tuberoeruptivos Arterioesclerosis prematura	Dieta y ejercicio Fibratos Estatinas Ácido nicotínico
Déficit de lipasa hepática	AR	Elevación de VLDL y HDL CT: 250-1500 mg/dL TGs: 400-8000 mg/dL Xantomas palmares y tuberosos	Dieta pobre en grasas Ejercicio Fibratos
Hiperlipemia mixta familiar	AD	Prevalencia: 0,5-1 / 100 Niveles de TGs: 200-499 mg/dL LDL > 190 mg/dL HDL disminuido Aumento de RCV	Dieta y ejercicio Estatinas Fibratos Resinas Ácido nicotínico

2. NIVELES DE INTERVENCIÓN:

- Los objetivos de tratamiento se establecen en función del colesterol-LDL:

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN POBLACIÓN GENERAL			
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	CIFRAS DE LDL-COLESTEROL (MG/DL)		
	OBJETIVOS	CEV	FÁRMACOS
Ninguno o 1	<160	≥160	≥190
2 o más	<130	≥130	≥160
Enf cardiovascular ²	<100	≥100	≥130

1. Cambios en el estilo de vida (CEV)

- Reducción de ingesta de grasas saturadas (< 10 % o < 7% si ECV) y colesterol (< 250 mg/día o 200 mg/dL si ECV. PUFA ≤ 10% y MUFA hasta el 20%). Ingesta de estanoles / esteroles vegetales (2-3 g /día) y fibra soluble (5-10 g / día). Los hidratos de carbono deben constituir un 50-60% del gasto energético total, principalmente en forma de hidratos complejos. Las proteínas deben constituir un 15% del gasto energético total.
- Reducción de peso.
- Aumento de actividad física.
- Abstinencia tabáquica.
- Consumo moderado de alcohol.

2. Equivalente a ECV: DM tipo 2, aneurisma de aorta abdominal, enfermedad carotídea (AIT, ictus de origen carotídeo o estenosis > 50%) o arteriopatía vascular periférica.

- En prevención primaria: Mantener 3-6 meses CEV antes de iniciar terapia farmacológica según criterios
- Prevención secundaria (ECV): Aplicar terapia farmacológica si cumple criterios desde el inicio.
- **Dislipemia aterógena: Triglicéridos > 150 mg/dLy HDL < 40 mg/dL**
- TGs < 200 mg/dL sin ECV: CEV. Si ECV: alcanzar objetivos de LDL colesterol más fármacos hipotrigliceridemiantes si es necesario.
- TGs entre 300-499 mg/dL: Alcanzar objetivos LDL-colesterol. Fármacos hipotrigliceridemiantes para objetivo de colesterol no HDL

(= colesterol total- HDL-Colesterol), que son los mismos que para el LDL-Colesterol + 30 mg/dL.

- TGs \geq 500 mg/dL: Prevención de pancreatitis aguda. Dieta pobre en grasas e hipotrigliceridemiantes.
- En el obeso con IMC 25-30 y distribución androide (índice cintura / cadera $>$ 1 o perímetro abdominal $>$ 102 cm en el varón y $>$ 0'9 en la mujer o perímetro abdominal $>$ 88 cm) es preciso una intervención específica, al igual que en todo obeso con IMC $>$ 30.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO

Factor de riesgo	Niveles
– Obesidad abdominal (cintura)	
Varones	$>$ 102 cm
Mujeres	$>$ 88 cm
– Triglicéridos	\geq 150 mg / dL
– C-HDL	
Hombres	$<$ 40 mg /dl
Mujeres	$<$ 50 mg / dL
– Tensión arterial	\geq 130 / \geq 85 mmHg
– Glucemia venosa en ayunas	\geq 110 mg /dL

Se requieren 3 o más de estos criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico

3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

ESTATINAS:

- Mecanismo de acción: Inhiben la HMG-CoA (enzima limitante de la biosíntesis de colesterol) disminuyendo la producción endógena del mismo lo que aumenta la expresión del receptor de LDL. La dosis necesaria de cada estatina para reducir la LDL es distinta y además la respuesta al aumento de dosis no es curvilínea aunque en general, la duplicación de la dosis por encima de la mínima reduce un 6% más los niveles de LDL-colesterol.
- Se administran con la cena o al acostarse, salvo la atorvastatina que se puede administrar a cualquier hora del día. Los efectos adversos más frecuentes son las molestias GI, los dolores musculares y la hepatitis (incidencia $<$ 1%). La elevación de las transaminasas por encima de 3 veces los límites normales es indicación de suspensión de tratamiento, pero no contraindica la reintroducción posterior. La

miopatía, la neuropatía y el exantema son raros. Si síntomas de miopatía o elevación de CPK por encima de 10 veces los límites normales: suspensión del tratamiento. Las estatinas interactúan con muchos fármacos que son metabolizados por el citocromo P-450 (macrólidos, antifúngicos, ácido nicotínico, ciclosporina, fibratos,...) aumentando el riesgo de toxicidad hepática y miopatía. Contraindicadas en hepatopatía activa o crónica. No indicadas en niños ni embarazo.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS ESTATINAS

Estatina	Preparado®	Dosis máx	Reducc. máx. LDL	Reducción TGs	Aum HDL
Lovastatina	Liposcler, Mevacor, Taucor.	80 mg/d	40%	16%	8%
Pravastatina	Liplat, Lipemol, Bristacol.	40 mg/d	34%	24%	12%
Sinvastatina	Zocor.	80 mg/d	47%	18%	12%
Atorvastatina	Cardyl, Zarator, Prevencor	80 mg/d	60%	29%	6%
Fluvastatina	Lescol	40 mg/d	24%	10%	8%

FIBRATOS:

- Mecanismo de acción: Aumentan la oxidación de ácidos grasos en el hígado y músculo, a través de su interacción con el receptor PPAR-γ disminuyendo la secreción hepática de lipoproteínas ricas en TGs y aumentando la actividad de la LPL muscular. Son los fármacos hipotriglicéridemiantes más eficaces. En pacientes con TGs muy elevados pueden aumentar la LDL, al contrario de lo que sucede en pacientes con colesterol alto y TGs elevados moderadamente.
- Los efectos adversos más frecuentes son las molestias GI, colelitiasis, la disfunción eréctil, y la miositis en pacientes con IRC. Se acumulan en pacientes con IRC y desplazan a los anticoagulantes orales aumentando su efecto. Contraindicados en insuficiencia hepática y renal.
- Preparados: Fenofibrato (*Secalip®*), Gemfibrocilo (*Lopid®* y *Trialmin®*).

OTROS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES:

- **Resinas secuestradoras de ácidos biliares:** como coadyuvante de las estatinas o en casos en que aquellas estén contraindicadas.

Disminuyen la absorción de colesterol al unirse a los ácidos biliares en el intestino y reducir la circulación enterohepática. Reducen la LDL entre un 10-20% pero aumentan los niveles de TGS. Contraindicadas en disbetalipoproteinemia familiar y con TGs > 400 mg/dL. Produce sobre todo alteraciones GI (estreñimiento) y algunos casos de acidosis hiperclorémica. Preparados: Colestiramina (*Lismo[®] sobres 4g, Resincolestiramina[®]*) y Colestipol (*Colestid[®], sobres 5g*) en dosis de 4-8 g o 5-10 g respectivamente, dos veces al día.

- **Acido nicotínico:** inhibe la movilización de ácidos grasos de los tejidos. También aumenta la HDL hasta un 30% y cambia las LDL hacia la forma grande flotante. Reduce la Lp(a) hasta en un 30%. Se utiliza sobre todo en combinación con otros fármacos, lo que disminuye aún más el riesgo CV. Produce rubefacción cutánea (que se inhibe por aspirina administrada 30´antes), conjuntivitis, diarrea, acantosis e ictiosis, hiperuricemia, gota, hiperglucemia y hepatitis. Desplaza los ACO. Fórmula magistral. Posología: 100-200 mg/ 8 horas. Incrementos semanales de 300 mg hasta un máximo de 6 g /día.
- **Ezetimiba:** Inhibidor selectivo de la absorción de colesterol. Reducciones del LDL-colesterol entre un 16-19% con dosis de 5 y 10 mg, respectivamente. Uso en tratamiento combinado con estatinas. Comprimidos 10 mg (Ezetrol[®]).

OBESIDAD Y SU TRATAMIENTO

Luque-Ramírez M., Sánchez A.

1. INTRODUCCIÓN.

- La prevalencia de obesidad en la población española definida como un IMC $> 30 \text{ Kg} / \text{m}^2$ se estima en torno al 14,5 % de los sujetos entre 25 y 60 años. Si hablamos de sobrepeso (IMC $\geq 25 \text{ Kg} / \text{m}^2$) la prevalencia se sitúa en el 39% de la población adulta.
- Los pacientes obesos presenta una mayor incidencia de DM tipo 2, HTA, dislipemia, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, afectación osteoarticular, colelitiasis, hernia de hiato, aumento de incidencia de determinados cánceres, así como una mayor mortalidad respecto de los sujetos de igual edad y sexo.
- Perder del 5-10% del peso disminuye el riesgo CV en un 50%. La primera medida la constituyen las dietas hipocalóricas equilibradas y ejercicio adecuada a la edad del paciente teniendo en cuenta las posibles comorbilidades que presente. Un objetivo inicial de tratamiento es la pérdida de un 10% del peso corporal en 6 meses. Se recomienda una reducción entre 500 y 1000 Kcal respecto a la ingesta habitual del paciente. No es recomendable pautar dietas de $< 20 \text{ Kcal}$ por Kg de peso. Una vez logrado el objetivo de pérdida de peso es fundamental el mantenimiento del mismo. Las oscilaciones grandes y continuas de peso también suponen un factor de riesgo cardiovascular, por lo que deben evitarse.
- En el estudio inicial del paciente obeso se debe realizar un despistaje de comorbilidades asociadas.

INDICE DE MASA CORPORAL (IMC) O DE QUETELET

18,5-24,9 Kg/m ²	Normalidad.
25-26,9 Kg/m ²	Sobrepeso grado I
27-29,9 Kg/m ²	Sobrepeso grado II
30-34,9 Kg/m ²	Obesidad tipo I
35-39,9 Kg/m ²	Obesidad tipo II
40-49,9 Kg/m ²	Obesidad tipo III o mórbida
$> 50 \text{ Kg/m}^2$	Obesidad tipo IV o extrema

2. TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD: FÁRMACOS.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

- 1) Sobrepeso grado II con comorbilidad asociada tras 6 meses de medidas higiénico-dietéticas sin éxito.
- 2) IMC > 30 Kg / m² tras fracaso de medidas higiénico-dietéticas.

INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN:

Orlistat (Xenical® comp de 120 mg):

- Bloquea el 32% de actividad de lipasa pancreática.
- Dosis terapéuticas 120 mg / con cada comida
- Primer año con dieta de 1200-1500 kcal: disminución de aproximadamente un 10 % del peso. Actúa de forma favorable sobre el perfil lipídico y el metabolismo hidrocarbonado.
- Segundo año con dieta de 2000 kcal: Mantiene el peso un 6% (sólo con dieta mantiene el peso un 4%).
- Efectos adversos (EA): Malabsorción e incontinencia fecal en 25%. No alteración de la absorción de vitaminas liposolubles.

INHIBIDORES DEL APETITO.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina):

- Bloquea recaptación de 5-HT. Antidepresivos. Se han utilizado en pacientes con componente de ansiedad por la comida, pero no se ha demostrado beneficio en cuanto a pérdida de peso, por lo que actualmente no están indicados como tratamiento de la obesidad en sujetos sin depresión.

Sibutramina (Reductil® comp 10 y 15 mg):

- Bloquea recaptación de 5-HT y noradrenalina. Antidepresivo. Produce saciedad y aumenta el gasto energético a través de activación de receptores beta3 y activación de UCPs.
- Dosis terapéutica: de 10-15 mgr/d.
- Mantiene peso en el año siguiente frente a placebo.
- EA: No produce neurotoxicidad ya que no depleciona de monoaminas, sino que inhibe su recaptación. Efectos secundarios: HTA, aumento de la frecuencia cardiaca (monitorizar durante el primer mes semanalmente), sequedad de boca, estreñimiento,

insomnio, astenia. No parece producir hipertensión pulmonar al no liberar monoaminas, ni alteración valvular. En pacientes no obesos aumenta la TA en 4 mmHg de media. En obesos la TA disminuye menos que la dieta sola. Contraindicada en pacientes hipertensos mal controlados, aquellos con cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, niños y embarazo.

3. CIRUGIA BARIÁTRICA.

1) Indicaciones:

- Obesidad grado II más comorbilidad asociada en relación con la obesidad.
- Obesidad mórbida si:
 - Fracaso de terapéutica no quirúrgica.
 - Ausencia de trastornos psiquiátricos, riesgo quirúrgico y anestésico aceptables.

2) Técnicas:

- Restrictivas: Gastroplastias. Bandeleta gástrica y by-pass gástrico.
- Mixtas: Restrictivas / malabsortivas: Bypass yeyunoileal. Bypass biliopancreático.

3) Complicaciones a corto plazo: Infección de la herida, dehiscencia de la anastomosis intestinal, tromboembolismo venoso.

4) Complicaciones a largo plazo: desnutrición calórico-proteica, osteoporosis, déficit de hierro, folato y B12, calcio, zinc, déficit de vitaminas liposolubles.

Es fundamental para evitar estas complicaciones una educación nutricional y apoyo psicológico tanto previamente como después de la intervención. Suplementación con complejos multivitamínicos y oligoelementos, así como monitorización periódica del estado nutricional del paciente de por vida.

NUTRICIÓN CLÍNICA: Introducción

Luque-Ramírez M., Sánchez A.

- La desnutrición afecta en mayor o menor grado del 30 al 50 % de los pacientes hospitalizados e influye negativamente en su pronóstico.
- La valoración nutricional es esencial en la valoración clínica y constituye la base del soporte nutritivo dentro de un plan integrado de tratamiento.
- El soporte nutricional (SN) se define como la administración de nutrientes y otras sustancias terapéuticas coadyuvantes necesarias, con el propósito de mejorar o mantener el estado nutricional del paciente.
- Tres aspectos son fundamentales en el soporte nutricional: la selección de aquellos pacientes que lo requieren, la elección del tipo de nutrición y la vía de administración de la misma.
- Indicadores de riesgo de desnutrición:
 - a) Pérdida involuntaria de $\geq 10\%$ del peso habitual en los 6 meses precedentes.
 - b) Pérdida involuntaria de $\geq 5\%$ del peso habitual en 1 mes.
 - c) Peso $<$ del 20% del peso ideal, especialmente en presencia de enfermedad crónica o incremento de los requerimientos metabólicos.
 - d) Prealbumina < 10 mg / dL o transferrina < 100 mg / dL.
 - e) IMC $< 18,5$ Kg / m².
 - f) Inadecuada ingesta alimentaria durante más de 7 días.

NUTRICIÓN CLÍNICA: Requerimientos nutricionales

Luque-Ramírez M., Sánchez A.

1. PROTEÍNAS

- 1 g de proteínas = 4 Kcal.
- Deben constituir un 15 % del aporte calórico total de una dieta equilibrada en el sujeto sano.
- 6,25 g de proteínas contienen 1 g de nitrógeno.
- Los aminoácidos se dividen en esenciales si deben ser consumidos en la dieta ya que el organismo no los sintetiza, no esenciales o capaces de ser sintetizados por el organismo y facultativamente esenciales cuando pueden ser sintetizados pero en determinadas situaciones se pueden convertir en esenciales.

CLASIFICACION DE LOS AMINOÁCIDOS

ESENCIALES	NO ESENCIALES	FACULTATIVAMENTE ESENCIALES
Isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina	Alanina, asparagina, glutámico, glicina, prolina y serina	Arginina, cisteína, metionina, glutamina, histidina y tirosina

- Requerimientos proteicos basales de un adulto sano: 0,8 g de proteínas / Kg de peso / día. Las del anciano se estiman entre 1 y 1,25 g / Kg / día.
- En situaciones de estrés las necesidades aumentan: 1,5-2,5 g / Kg / día.
- Los aminoácidos ramificados (valina, leucina, isoleucina) no presentan paso hepático derivándose directamente hacia el metabolismo proteico.
- La glutamina juega un papel fundamental en el metabolismo oxidativo muscular, en la regulación del sistema inmune, interviniendo así mismo en la regulación del metabolismo ácido-base a nivel renal.
- En mujeres embarazadas se estiman un aumento en los requerimientos del 30% sobre las necesidades proteicas basales y de un 40% durante el periodo de lactancia.

REQUERIMIENTOS PROTEICOS EN NIÑOS

	Edad (años)	Peso (kg) p50	Talla (cm)	g/Kg/día
Lactantes	0-0,5	6	60	2,2
	0,5-1	9	71	1,6
Niños	1-3	13	90	1,2
	4-6	20	112	1,1
	7-10	28	132	1,0

2. HIDRATOS DE CARBONO

- 1 g de hidratos de carbono = 4 Kcal.
- Deben constituir un 50-55 % del aporte calórico total de una dieta equilibrada.
- Se dividen en monosacáridos (3 a 6 átomos de carbono), oligosacáridos (2 a 10 moléculas de monosacáridos) y polisacáridos o glúcidos (> 10 moléculas de monosacáridos).

CLASIFICACION DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

MONOSACÁRIDOS	OLIGOSACÁRIDOS	POLISACÁRIDOS
Glucosa Lactosa Fructosa	Sacarosa: glucosa + fructosa Lactosa: glucosa + galactosa Maltosa: glucosa + glucosa	Almidón Glucógeno Fibra: 1) <i>Soluble</i> : gomas, mucílagos, pectinas, hemicelulosas, almidón parcialmente resistente y fructooligosacáridos (inulina) 2) <i>Insoluble</i> : Celulosa y hemicelulosas, lignina.

- Con el fin de minimizar la proteólisis muscular y cetogénesis se debe asegurar un aporte mínimo de 150 g de hidratos de carbono al día.
- Es recomendable que 2 / 3 de los hidratos de carbono se aporten en forma compleja y 1 / 3 en forma de oligosacáridos.
- Recomendaciones diarias de fibra: 25 g / día o 10 g / 1000 Kcal. La fibra dietética, principalmente la soluble, es digerida por las bacterias colónicas en grado variable formándose ácidos grasos de cadena corta que intervienen en el mantenimiento de la flora intestinal, como sustrato energético del enterocito, en la regulación de la circulación colónica e inervación autónoma, y en la liberación de hormonas a nivel del tubo digestivo.

3. LÍPIDOS

- 1 g de grasas = 9 Kcal.
- Deben constituir el 30-35 % del aporte calórico de una dieta equilibrada: 10-20 % como grasas monoinsaturadas, 7-10 % como saturadas y un 8-10 % de polinsaturadas. Requerimientos de ácidos grasos esenciales (ácido linoleico y α -linolénico no sintetizables por el organismo): 3-5 g / día. Consumo máximo recomendado de colesterol: 300 mg / día.
- Los triglicéridos de cadena media (MCT) (1g = 8 Kcal) poseen una estructura de 8 a 12 átomos de carbono. Son absorbidos directamente por el enterocito sin la acción de la lipasa ni sales biliares pasando directamente a la circulación portal. No requieren carnitina para su introducción en el metabolismo oxidativo mitocondrial.
- Debido al potencial efecto inmunosupresor no se recomienda un aporte de LCT superior a 1 g por Kg de peso en las fórmulas utilizadas en nutrición parenteral (NP).

4. MICRONUTRIENTES Y AGUA

- Requerimientos diarios recomendados de minerales y oligoelementos:

	mg/día (V/M)
Calcio	1000-1300 *
Fósforo	800 * +
Magnesio	350 / 280 *
Sodio	1100-3300 *
Potasio	2000 *
Cloro	700 *
Azufre	¿?
Hierro	10-15
Yodo	0,15
Zinc	15-12
Cobre	1,5-3
Selenio	0,07
Fe	10-12 / 15
Manganeso	1,5-4
Fluor	3,2-3,8 / 2,9-3,1
Molibdeno	0,075-0,25
Cromo	0,05-0,25

* Aporte:

Na en nutrición parenteral:	1-2 mM / Kg / día o 100-150 mEq / día
K	: 1-2 mM / Kg / día
Cl	: 50-90 mM / 24 horas
Ca	: 5 mM (10-25 mEq) / día
Mg	: 4-10 mM (8-20 mEq) / día
P	: 10 mM / 1000 Kcal de aporte energético

+ 1250 mg. / día durante el embarazo

Composición y osmolaridad de las soluciones intravenosas (* mEq/L)							
Solución	Glu (g/dL)	*Na ⁺	*CL ⁻	*K ⁺	*Ca ²⁺	Lactato	O s m
Dextrosa 5%	5						252
Dextrosa 10%	10						505
SS 0,45%		77	77				154
SS 0,9%		154	154				308
D5%+SS0,45%	5	77	77				406
D5%+SS0,9%	10	154	154				560
Ringer-lactato		130	130	4	3	28	273

- Requerimientos diarios de agua en situación basal: 2500-3000 cc / día: 1500 cc como agua libre, 1000 cc aportados en los alimentos y 250-300 cc formados del metabolismo oxidativo de los nutrientes.
- Pérdidas de agua en situaciones basales: orina: 1500 cc/ día; sudor: 50cc; pérdidas insensibles a través de la piel: 500cc; 400 cc del aire exhalado y 100 cc en las heces.
- Existen diferentes formas de estimar rápidamente las necesidades diarias de agua:
 - 1 cc por Kcal de gasto energético total.
 - Adulto atlético: 40 cc / Kg de peso; resto de adultos: 35 cc / Kg de peso; ancianos: 30 cc / Kg de peso.
 - 100 cc por los 1º 10 Kg. de peso + 50 cc por los 2º 10 Kg. de peso + 20 cc por cada de Kg. de peso adicional en < de 50 años y 15 cc en > de 50 años.
- Éstas son estimaciones en condiciones ambientales medias. Modificar si temperatura excesiva, fiebre, deshidratación, hemorragias, diarrea, quemaduras, etc.
- Máximo volumen aportable en una bolsa de nutrición parenteral NP son 3000cc. Si se requieren aportes mayores se administran por vía periférica o bien se fracciona la NP en más de una bolsa.

5. VITAMINAS

- Las fórmulas de NP aportan en su composición las recomendaciones diarias de vitaminas, salvo vitamina K. Si NP prolongada es necesaria la administración de 2-4 mg de vitamina K / semana.

LIPOSOLUBLES		HIDROSOLUBLES		
RDA (µg/día) (niño/adulto)	Déficit		RDA (niño/adulto)	Déficit
A 375 / 900	Xeroftalmia, hiperqueratosis, manchas de Bitot	B1-tiamina	0,6-1 / 1 mg	Beri-beri, Wernicke-Korsakov
D 1 / 1,25-2,5	Raquitismo, osteomalacia	B2-riboflavina	1-1,2 / 1,2 mg	Vascularización corneal, queilosis angular, gingivitis, glositis, seborrea nasolabial
E 8-10	Anemia hemolítica, degeneración neuronal, lesiones óseas	B3-niacina	11,3 -13,3 mg	Pelagra
K 1 x Kg de peso/ 65-85	Diátesis hemorrágica	B5-pantoténico	2-6 / 4-7 mg	Parestesias
		B6-piridoxina	0,6 / 1,6-2 mg	Neuropatía periférica, convulsiones, seborrea nasolabial, glositis, queilosis angular
		B12-cianocobalamina	0,3-1,5 / 2 mg	Anemia megaloblástica, anorexia, diarrea, parestesias y afectación de cordones posteriores
		Biotina	20-80 / 30-100 mg	Mialgias, parestesias, anorexia, depresión, psoriasis
		Folato	100-150 / 180-200 mg	Anemia megaloblástica, trastornos neurológicos, diarrea, estomatitis y glositis
		C	20-60 / 60 mg	Escorbuto

6. REQUERIMIENTOS CALÓRICOS

- Los requerimientos energéticos dependen de: gasto energético basal, gasto energético necesario para la asimilación de nutrientes y la actividad física.

DETERMINACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS BASEALES

• *Calorimetría directa*

Medición del calor desprendido por el sujeto. No utilidad clínica. Uso en investigación.

• *Calorimetría indirecta*

Basada en la determinación de O₂ y CO₂ entre el aire inspirado y espirado. Tanto la cantidad de calorías generadas por litro de O₂ consumido como la cantidad de O₂ que se precisa para la oxidación de cada sustrato (H.C., lípidos, proteínas), así como para la generación de CO₂ son constantes y conocidas. Permite el cálculo del cociente respiratorio: anhídrido carbónico producido / oxígeno consumido, un índice que informa del tipo de sustrato que está preferentemente siendo utilizado. < 0,7: Cetogénesis activa >1: Lipogénesis neta.

• *Ecuación de Fick*

Cálculo a partir de la diferencia en los niveles de oxígeno entre sangre arterial y venosa multiplicado por el gasto cardiaco. Requiere la canalización de la arteria pulmonar. Escasa utilidad clínica.

• *Técnica del agua doblemente marcada*

Uso de isótopos de agua. Técnica experimental.

• *Ecuación de Harris-Benedict*

Basada en datos antropométricos y de laboratorio de grandes series de voluntarios sanos. En los pacientes obesos existe controversia pero lo más recomendable es aplicar el peso corregido. Gasto metabólico basal (sujetos sanos y en reposo):

Hombre: $66,47 + (13,75 \times \text{peso en Kg}) + (5 \times \text{altura en cm}) - (6,76 \times \text{edad en años})$

Mujer: $655,1 + (9,56 \times \text{peso en Kg}) + (1,85 \times \text{altura en cm}) - (4,86 \times \text{edad en años})$

A este gasto energético basal se le aplica un factor de estrés que en la práctica clínica se sitúa entre 1,2 y 1,5 en función de la patología de base y gravedad del paciente.

• *Ecuación de Ireton-Jones*

Basada en estudios en pacientes hospitalizados

EEE (v)= $1784 - 11 (E) + 5 (P) + 244 (S) + 239 (T) + 804 (Q)$

EEE (s)= $629 - 11 (E) + 25 (P) - 609 (O)$

EEE(v): Kcal / día en sujetos ventilados.

EEE(s): Kcal / día en sujetos con respiración espontánea.

E: Edad (años) S: Sexo (V =1; M=0)

P: Peso (Kg.) T= Trauma Q= Quemaduras O= Obesidad
(Sí =1; No=0)

• **Valores estándar de energía por kilogramo de peso**

Pacientes sedentarios: 20-25 Kcal / Kg

Pacientes gravemente enfermos: 25-30 Kcal / Kg

Pacientes hipermetabólicos: 30-35 Kcal / Kg

Pacientes que necesitan ganar peso: 30-35 Kcal / Kg

Se recomienda que en el aporte calórico se incluyan tanto las calorías no proteicas como proteicas, con un cociente aproximado entre calorías no proteicas y gramos de nitrógeno variable según el grado de estrés: Leve: 130-150 / 1; Moderado: 110-130 / 1; Severo: 80-110 / 1

NUTRICIÓN CLÍNICA: **Evaluación del estado nutricional** *Luque-Ramírez M., Sánchez A.*

1. SCREENING NUTRICIONAL

Fundamental en la evaluación inicial para identificar sujetos de riesgo que requieren una valoración más extensa de cara a una intervención lo más precoz posible. Screening inicial: peso, talla, cambios ponderales recientes, diagnóstico principal y comorbilidades. Existen diversos cuestionarios validados para diferentes tipos de pacientes en riesgo de desnutrición, que se caracterizan por su simplicidad de ejecución, su reproducibilidad y su alta rentabilidad para detectar desnutrición:

• Cuestionarios de cribaje en población de riesgo

Determine

Autocuestionario utilizado en población anciana que consta de 2 partes, una primera de screening realizada por el paciente. Si en primer nivel se supera cierta puntuación se supone riesgo nutricional pasando a ser valorado por un profesional.

Mini Nutritional Assessment

Cuestionario de utilidad en población geriátrica, suministrado por un profesional y que incluye 18 ítems que abordan aspectos nutricionales, antropométricos, valoración del estado general y de la propia autopercepción de salud del enfermo, permitiendo identificar los sujetos con riesgo nutricional.

Evaluación global subjetiva

(SGA del inglés *Subjective Global Assessment*)

Evaluación nutricional basada en la historia clínica y examen físico. Parámetros de la historia clínica:

- I) Pérdida de peso en los 6 meses previos: <5% (pérdida pequeña); 5-10% (pérdida potencialmente significativa); > 10% (pérdida significativa).
- II) Ingesta alimentaria: Normal o anormal (grado de anormalidad y duración).
- III) Síntomas gastrointestinales significativos (duración > a 2 semanas).

IV) Capacidad funcional del paciente.

V) Demandas energéticas.

Parámetros de la exploración física (normal, leve, moderada, severa):

- a) Pérdida de grasa subcutánea.
- b) Pérdida de masa muscular.
- c) Presencia de edemas.
- d) Presencia de ascitis.

En función de estos parámetros se establecen 3 categorías de estado nutricional: Bueno, sospecha de desnutrición o desnutrición moderada y desnutrición severa.

2. VALORACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE DESNUTRIDO

a) Anamnesis

- Costumbres alimentarias: Número de comidas, horario, lugar, tomas extras, consumo de alimentos (cantidad y frecuencia por grupos), cantidades ingeridas de líquidos, dietas restringidas y caprichosas, preferencias y rechazos, intolerancias, ingestión esporádica o habitual de suplementos vitamínicos o minerales.
- Descripción y registro de menú cotidiano mediante un recordatorio retrospectivo.
- Condiciones socioeconómicas.
- Anorexia o hiporexia (anorexia nerviosa, depresión grave, demencia, SIDA, cáncer, insuficiencia renal crónica, alcoholismo,...)
- Síntomas digestivos: disfagia, náuseas o vómitos, diarrea crónica, dolor abdominal crónico.
- Enfermedades crónicas: EPOC, hepatopatías, insuficiencia renal crónica, tumores, infecciones crónicas,...

b) Exploración física

- **Parámetros o índices antropométricos:** Evalúan la composición corporal.

b.1 Talla. Se precisa para el cálculo del gasto calórico del individuo. Cálculo alternativo de la talla:

Cálculo alternativo de la talla utilizando la altura talón-rodilla

Con rodilla flexionada en ángulo recto medir distancia de base del talón a la rodilla:

Varones: $(2.02 \times \text{altura talón-rodilla en cm}) - (0.04 \times \text{edad en años}) + 64.19$

Mujeres: $(1.83 \times \text{altura talón-rodilla en cm}) - (0.24 \times \text{edad en años}) + 84.88$

La talla también puede ser sustituida en los diferentes cálculos por el valor obtenido de la medición de la **envergadura o amplitud de braza** del enfermo.

b.2 Peso (al ingreso y periódicamente). Es uno de los mejores parámetros para establecer el grado de desnutrición

Determinación del peso ideal

Varón adulto: $(48.1 \times 1.52) + (1.1 \text{ Kg} \times n^{\circ} \text{ de cm que exceden de } 1.52 \text{ m})$

Mujer adulta: $(45.5 \times 1.52) + (0.9 \text{ Kg} \times n^{\circ} \text{ de cm que exceden de } 1.52 \text{ m})$

Si el paciente presenta alguna amputación se aplica la siguiente corrección: $((100 - \% \text{ de amputación}) / 100) \times \text{el peso ideal estimado para la talla.}$

* Miembro superior completo: 5%; brazo: 2,7%; antebrazo: 1,6%; mano: 0,7%; miembro inferior completo: 16%; muslo: 10,1%; pierna: 4,4%; pie: 1,5%

Variación del peso respecto al ideal

$\% \text{ respecto al peso ideal} = \text{Peso actual} / \text{Peso ideal} \times 100$

Porcentaje de pérdida de peso

$\text{Pérdida de peso en } \% = ((\text{Peso habitual} - \text{Peso actual}) / \text{Peso habitual}) \times 100$

Peso (Kg) ideal según talla (cm)							
VARONES				MUJERES			
Talla	Peso	Talla	Peso	Talla	Peso	Talla	Peso
145	51.9	166	64.0	140	44.9	161	56.9
146	52.4	167	64.6	141	45.4	162	57.6
147	52.9	168	65.2	142	45.9	163	58.3
148	53.5	169	65.9	143	46.4	164	58.9
149	54.0	170	66.6	144	47.0	165	59.5
150	54.5	171	67.3	145	47.5	166	60.1
151	55.0	172	68.0	146	48.0	167	60.7
152	55.6	173	68.7	147	48.6	168	61.4
153	56.1	174	69.4	148	49.2	169	62.1
154	56.6	175	70.1	149	49.8		
155	57.2	176	70.8	150	50.4		
156	57.9	177	71.6	151	51.0		
157	58.6	178	72.4	152	51.5		
158	59.3	179	73.3	153	52.0		
159	59.9	180	74.2	154	52.5		
160	60.5	181	75.0	155	53.1		
161	61.1	182	75.8	156	53.7		
162	61.7	183	76.5	157	54.3		
163	62.3	184	77.3	158	54.9		
164	62.9	185	78.1	159	55.5		
165	63.5	186	78.9	160	56.2		

Ajustar \pm 10% según la estructura corporal del individuo

% PÉRDIDA DE PESO			
TIEMPO	LEVE	MODERADA	SEVERA
1 semana	1-2%	2%	>2%
1 mes	<5%	5%	>5%
2 meses	5%	5-10%	>10%
3 meses	<10%	10-15%	>15%

Considerar siempre el estado de hidratación del enfermo, así como la presencia de derrames, ascitis,...

Índice de masa corporalI.M.C.: Peso (Kg) / Talla (m²)

Clasificación del estado nutricional según IMC	
Desnutrición severa	< 16
Desnutrición moderada	16-16,9
Desnutrición leve	17-18,4
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II	27-29,9
Obesidad tipo I	30-34,9
Obesidad tipo II	35-39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad tipo IV (extrema)	>50

b.3 Medidas de la composición corporal**Determinación de pliegues cutáneos**

Valoran la reserva de grasa orgánica.

Pliegue cutáneo del tríceps (P.C.T.)

Punto medio entre el acromion y olécranon del brazo no dominante con el brazo en un ángulo de 90º

P.C.T. (mm)	Percentil	16-19	20-24	25-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
V	5	5.49	4.88	4.27	5.69	4.77	5.60	2.28	4.00
A	10	7.09	6.80	6.12	7.35	6.42	7.19	3.60	5.45
R	50	12.63	13.43	12.52	13.06	12.14	12.70	11.63	10.46
Ó	90	18.17	20.07	19.91	18.78	17.85	18.20	19.65	15.48
N	95	19.77	21.99	20.76	20.43	19.50	19.79	21.97	16.93
M	5	11.53	11.69	11.94	13.25	14.69	16.99	11.52	4.34
U	10	13.78	14.08	14.49	15.61	17.30	19.21	14.12	7.06
J	50	21.57	22.36	23.32	23.78	26.33	29.91	23.12	16.44
E	90	29.36	30.63	32.14	31.95	35.36	34.60	32.11	25.82
R	95	31.61	33.02	34.69	34.31	37.97	36.83	34.71	28.54

Circunferencia muscular del brazo (C.M.B.)

C.M.B.: Circunferencia de la parte media del brazo en cm – (π x P.C.T. en cm)

C.M.B. (mm)	Percentil	16-19	20-24	25-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70
V	5	20.9	20.07	21.56	21.58	21.35	21.45	18.15	18.04
A	10	21.52	20.84	22.17	22.29	22.13	22.14	19.15	18.86
R	50	23.65	23.51	24.28	24.75	24.81	24.52	22.60	21.67
Ó	90	25.78	26.18	26.39	27.21	27.49	26.90	26.06	24.49
N	95	26.40	26.95	27.00	27.92	28.27	27.58	27.06	25.30
M	5	15.72	15.05	15.22	15.21	16.41	16.65	15.22	15.84
U	10	16.20	15.65	15.82	15.92	17.03	17.29	16.23	16.79
J	50	17.85	17.69	17.91	18.36	19.18	19.53	19.73	20.07
E	90	19.50	19.73	20.01	20.81	21.34	21.76	23.23	23.35
R	95	19.99	20.33	20.61	21.52	21.96	22.41	24.24	24.30

Interpretación de los valores de P.C.T. y C.M.B.

	Depleción severa	Depleción moderada	Depleción leve
P.C.T.	< 60% P 50	60-90% P 50	>90% P 50
C.M.B.			

Impedanciometría bioeléctrica

Basado en diferencias de conductividad de una corriente eléctrica débil entre electrodos colocados en el dorso de los pies y las manos. La conductividad es mayor a través de la grasa y menor a través del agua. Masa corporal magra = Peso corporal – Masa de grasa = Agua corporal total / 0,73.

Utilidad en pacientes estables o con inanición relativa, situaciones en las que la determinación de agua corporal total y la hidratación son de valor clínico y en investigación.

Métodos isotópicos

Determinación del agua corporal total. Isótopos: Deuterio, Tritio,...
Masa libre de grasa: ACT x 0,95 / 0,73

* Grasa corporal total: Peso – masa libre de grasa

* Contenido acuoso de la masa libre de grasa

Absorciometría de fotones (densitometría)

Cuantificación de la atenuación que sufre un haz de radiación γ o X al atravesar los tejidos corporales.

c) Parámetros analíticos**Proteínas plasmáticas**

- Sus niveles reflejan de forma indirecta la síntesis hepática de las mismas.

Proteínas plasmática de vida media corta			
	T1/2	Valores aumentados	Valores disminuidos
Albumina¹	14-20 días	Deshidratación	Hepatopatía, infecciones, síndrome nefrótico, aumento del volumen plasmático, malabsorción, SIDA, cáncer diseminado
Transferrina	8-10 días	Deshidratación, embarazo, hepatitis, ferropenia	Síndrome nefrótico, infecciones crónicas, sobrecarga de hierro, estados catabólicos, hepatopatía
Prealbúmina	2-3 días	Insuficiencia renal crónica	Sepsis, diálisis, estados catabólicos agudos, función hepática, postcirugía, traumatismos
Proteína ligada al retinol (PLR)	10-12 horas	Embarazo, insuficiencia renal	Estados catabólicos agudos, déficit de vitamina A, enfermedad hepática

¹ Buena correlación con la evolución de los pacientes. De utilidad en la valoración del estado nutricional presente. Limitada su utilidad en la respuesta al soporte nutricional por su larga vida media (20 días) y amplio depósito corporal. La hipoalbuminemia no es un resultado normal de la edad avanzada.

	Valor normal	Depleción leve	Moderada	Grave
Albumina (g/dL)	3.5-4.5	2.8-3.5	2.1-2.7	<2.1
Transferrina (mg/dL)	250-350	150-250	100-150	<100
Prealbúmina (mg/dL)	18-28	15-18	10-15	<10
P.L.R. (mg/dL)	2.6-7	2-2.6	1.5-2	<1.5

Fibronectina

T 1/2: 24 horas. Síntesis no exclusivamente hepática. Junto con la determinación de prealbúmina refleja los cambios rápidos en el estado nutricional en respuesta a la terapia, aunque carece de especificidad.

Oligoelementos y vitaminas

Determinación ante sospecha de déficit específico

Test indirectos para el control de homeostasis de ciertas vitaminas:

- B12 VCM, Hematocrito
- Folato Hematocrito, VCM
- Vitamina C Hematocrito
- Vitamina K Tiempo de protrombina

Otros parámetros sanguíneos

- Colesterol plasmático total. En desnutridos < 120mg/dl.
- Triglicéridos.
- Colinesterasa: Semivida plasmática 24 horas
- Hemoglobina.
- BUN.
- Transaminasas.
- CPK y creatinina.

Función inmune

Test de hipersensibilidad cutánea retardada. Induración: No reactivo: 0 mm; < 5 mm: 1; ≥ 5mm: 2

Recuento linfocitario total.

Recuento linfocitario	Grado de depleción	Valores aumentados	Valores disminuidos
1800-1500	Leve	Infecciones Leucemia	Cáncer, estrés metabólico, corticoterapia, enfermedad crónica
1500-900	Moderado		
<900	Severo		

Determinaciones en orina

- Electrolitos
- PH, glucosuria, osmolaridad
- Creatinina
- Urea

Creatinuria. Índice creatinina-altura (I.C.A.)

Estiman la cantidad de masa magra. Cada gramo de creatinina recogido en orina equivale corresponde a 18,5 gramos de músculo esquelético sin grasa. **I.C.A.**= Creatinuria de 24 horas / Creatinina ideal x 100.

Coeficiente de creatinina

Cantidad que se elimina por Kg. de peso corporal: 23 mg / Kg. de peso corporal ideal en el varón y 18 mg / Kg de peso corporal ideal en la mujer.

Creatinina teórica o ideal= $23 \times \text{Peso ideal}$ **VARÓN ADULTO**
 $18 \times \text{Peso ideal}$ **MUJER ADULTA**

	Depleción severa	Depleción moderada	Depleción leve
I.C.A.	<60%	60-80%	>80%

Limitaciones: Insuficiencia renal, recogida incompleta, ancianos (eliminación disminuida)

Valores ideales de creatinuria de 24 horas			
VARONES		MUJERES	
Talla (cm)	Creatinuria (mg)	Talla (cm)	Creatinuria (mg)
157.5	1288	147.3	830
160.0	1325	149.9	851
162.6	1359	152.4	875
165.1	1386	154.9	900
167.6	1426	157.5	925
170.2	1467	160.0	949
172.7	1513	162.6	977
175.3	1555	165.1	1006
177.8	1596	167.6	1044
180.3	1642	170.2	1076
182.9	1691	172.7	1109
185.4	1739	175.3	1141
188.0	1785	177.8	1174
190.5	1831	180.3	1206
193.0	1891	182.9	1240

Balance nitrogenado (B.N.)

Constituye un indicador de ganancia o pérdida de proteínas y, por tanto, de la adecuación del aporte proteico ingerido o administrado.

B.N. (gramos)= Nitrógeno aportado- Nitrógeno metabolizado

Nitrógeno aportado = Gramos de proteínas / 6.25

Nitrógeno eliminado = (Nitrógeno urinario = Urea (g / L) x 0,56 x volumen urinario de 24 horas) + Pérdida por heces (0,5 g / 24 horas) + 10% del nitrógeno urinario calculado + (Pérdidas por drenajes *, fístulas, aspiraciones,...) ± Pérdida o retención de nitrógeno por variación del nivel de urea en sangre (variación de la urea en gramos x peso en Kg x 1.8)

* Si la pérdida total es < 200 mL se añadirá 1 g de nitrógeno. Entre 200 y 500 mL, se añadirán 2 g de nitrógeno, > 500 mL se añadirán 3 g de nitrógeno.

N-metil-histidina

Determinación en orina de 24 horas, reflejo del catabolismo proteico. Presenta algunas limitaciones que hacen que se use más en investigación que en la práctica clínica.

d) Índices pronósticos nutricionales

MULLEN-BUZZBY o Prognostic Nutrition Index (Candidatos a cirugía digestiva)

$158 - (16.6 \times \text{albúmina}) - (0.78 \times \text{PCT}) - (0.2 \times \text{transferrina}) - (5.8 \times \text{puntuación de test cutáneos}^*)$

* 0 = anergia / 1 = <5 mm de induración / 2 = Respuesta normal
<40 = Bajo riesgo nutricional / 40-50 = Riesgo intermedio / >50 Alto riesgo

MASTRICH (enfermedades digestivas graves)

Parámetros: albúmina, PLR, recuento leucocitario y desviación del peso corporal del paciente

Prognostic inflammatory and nutritional index (predicción de complicaciones infecciosas y mortalidad)

$\alpha_1\text{-glicoproteína ácida (mg/dL)} \times \text{PCR (mg/dL)} / \text{albúmina (g/L)} \times \text{prealbumina (mg/dL)}$

Nutritional risk index (morbilidad y mortalidad operatoria)

$[(1,519 \times \text{albúmina sérica (g/L)}) + [0,417 \times ((\text{peso actual} / \text{peso habitual}) \times 100)]$

– 97,5-100: riesgo de desnutrición leve.

– 83,5-97,5: desnutrición moderada.

– <83,5: desnutrición grave.

NUTRICIÓN CLÍNICA: Soporte nutricional

Luque-Ramírez M., Sánchez A.

Candidatos a la instauración de SN especializado son:

- Pacientes desnutridos con una pérdida de peso reciente > 10 % de su peso habitual o que tienen un peso < del 20% del peso ideal.
- Albúmina sérica < 3 g / dL.
- Pacientes previamente bien nutridos que no han podido recibir o no van a recibir alimentación suficiente en > 7 días.

Tipos de soporte nutricional

Se debe responder a 2 preguntas fundamentales:

- a) ¿Existe integridad, al menos parcial, del tubo digestivo?
- b) Si existe, ¿se puede lograr una alimentación adecuada y suficiente por vía oral?

Si no es así, plantear otras vías de acceso al tubo digestivo. Si la ausencia parcial del tubo digestivo o la funcionalidad del mismo no permite una nutrición enteral (NE) utilizar ruta parenteral.

Según las diferentes respuestas nos encontraremos con las siguientes formas de soporte nutricional:

- *Dieta oral basal o modificada con o sin suplementos orales. Tipos de suplementos orales:*
 - **Energéticos** (a base de lípidos e H. de C): 1,5-2 Kcal / cc.
 - **Proteicos**: 25-40% del aporte calórico en forma de proteínas.
 - **Energético-proteicos**.
 - **Modulares**: únicamente un tipo de macronutriente.
 - **Especiales**: Modificaciones específicas de la ingesta de macro- o micronutrientes.
- *Nutrición enteral*, cuando las modificaciones de la dieta o la adición de suplementos orales no permiten alcanzar los mínimos requerimientos nutricionales, en fase inicial de adaptación a un intestino corto y en grandes traumatizados o quemados. Se divide en oral si se administran por esta vía un mínimo de 1000 Kcal día o el 50% de los requerimientos energéticos diarios o bien enteral mediante intubación y paso de la nutrición a un punto del tubo digestivo distal a la cavidad oral.

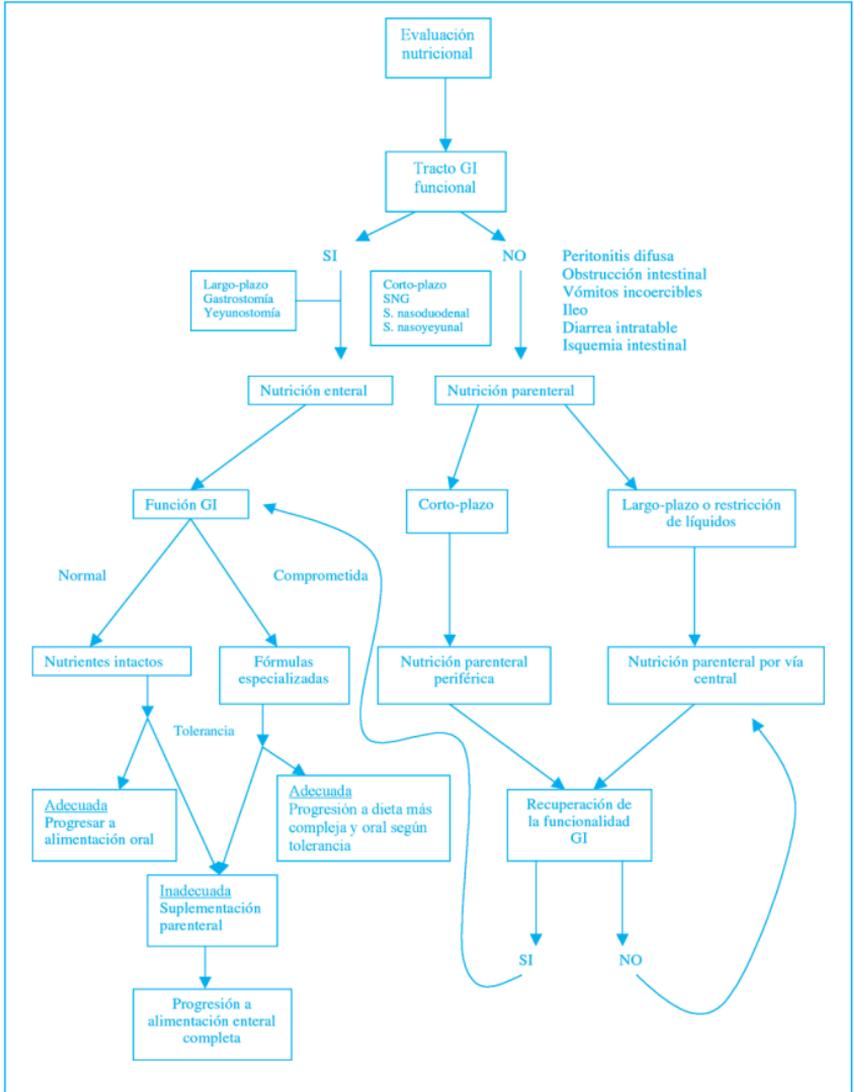
Contraindicaciones de nutrición enteral

- Pancreatitis aguda severa ¹.
- Fístula proximal o de alto débito ².
- Imposibilidad para conseguir un acceso enteral.
- Vómitos o diarrea incoercibles.
- No indicación de medidas invasivas.
- Isquemia gastrointestinal.
- Perforación gastrointestinal.
- Hemorragia gastrointestinal.
- Ileo paralítico u obstrucción intestinal completa.
- Malabsorción extrema.
- Reflujo gastroesofágico significativo ¹
- Aspiración previa con SNG ¹

¹ Puede utilizarse nutrición enteral si se coloca sonda nasoyeyunal distal al ángulo de Treitz o bien yeunostomía.

² No existe contraindicación si se consigue posicionar una sonda distal a la fístula.

- **Nutrición parenteral.** En caso de imposibilidad para la utilización del tubo digestivo o acceso al mismo o bien si necesidad de reposo del tubo digestivo.



Algoritmo de decisión para la vía de administración del soporte nutricional especializado. Modificado de A.S.P.E.N. Board or Directors and The Clinical Guidelines Task Forces. JPEN. 2002; 26: Suppl.

NUTRICIÓN CLÍNICA: Nutrición enteral

Luque-Ramírez M., Sánchez A.

1. TIPOS DE FORMULAS PARA NE

- a) Según el **tipo de proteínas**:
- Poliméricas. Contienen proteínas integra de distintas fuentes.
 - Oligoméricas. Contienen hidrolizados de proteínas (péptidos de 2 a 6 aa), con o sin aminoácidos libres.
 - Monoméricas o elementales. El aporte proteico es exclusivamente en forma de aminoácidos libres.
- b) Según el **contenido proteico**:
- a) Hiperproteicas ($\geq 20\%$ del contenido calórico en forma de proteínas).
 - b) Normoproteicas ($< 20\%$ del contenido calórico es proteico).
- c) Según el **aporte calórico**:
- c) Isocalóricas. Aportan aproximadamente 1 Kcal / mL de fórmula.
 - d) Hipercalórica o concentrada. Aportan entre 1,2 y 2 Kcal / mL de fórmula.
- d) Según el **contenido de fibra**:
- e) Sin fibra.
 - f) Con fibra. Habitualmente una mezcla en proporciones variables de fibra soluble e insoluble, aunque también puede contener exclusivamente fibra soluble.
- e) **Fórmulas especiales** diseñadas para un tipo concreto de patología: patología pulmonar, diabetes mellitus, hepatopatía, nefropatía, inmunocompromiso, pediátricas, ...

2. VÍAS DE ACCESO ENTERAL

- a) **Vía oral.** La preferida siempre que sea posible.
- b) **Sondas nasointerales:**
- Si se prevé el retorno a la vía oral en $< 6-8$ semanas.
 - Usar siempre sonda a cavidad gástrica salvo caso de contraindicación.

Desventajas del uso de sonda nasointeral

- Mayor dificultad de colocación.
- Requieren infusión continua.

- **Grosor:**

- 5-8 French (1 F=0,33 mm): Fórmulas comerciales con bomba de perfusión
- > 8F: Productos con fibra o fórmulas de alta densidad.
- Cuidados de la vía de entrada diarios y lavados de sonda tras administrar alimentación o cada 6-8 horas en caso de perfusión y siempre tras administrar medicación o realización de aspiración de contenido intestinal.

c) **Ostomías**

- Si no se prevé la reintroducción de alimentación vía oral en < 6-8 semanas o está contraindicada la vía nasogástrica o nasoenteral.
- Tipos: Gastrostomía / Gastroyeyunostomía / Yeyunostomía
- Requieren la participación de gastroenterólogo, radiólogo intervencionista o cirujano.
- La gastrostomía y la gastroyeyunostomía (con doble acceso, gástrico y duodenal) permiten el vaciamiento del residuo gástrico.
- Similares contraindicaciones que las sondas nasogástricas y nasoyeyunales.

3. FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA NUTRICIÓN ENTERAL. PAUTAS DE INICIO.

a) **Sondas nasogástricas:**

- En pacientes sin desnutrición previa, con tracto GI indemne, y que habían ingerido alimentos hasta 48 horas antes de iniciar la NE, se pueden aportar $\geq 50\%$ del aporte previsto las primeras 24 horas y el 100% entre las 24 y 48 horas si la tolerancia es buena.
- En pacientes severamente desnutridos se recomienda iniciar el aporte calórico lentamente, progresando según la tolerancia, al aporte total previsto en no menos de 72 horas. El aporte hídrico total puede realizarse completamente por vía digestiva en las primeras 24-48 horas. En estos pacientes es recomendable una pauta de infusión continua.
- En pacientes graves o severamente desnutridos debe controlarse periódicamente el residuo gástrico para prevenir aspiraciones.

b) Sondas enterales:

- Pacientes sin desnutrición previa y con tracto GI indemne iniciar un aporte calórico progresivo hasta cumplir el total previsto en 72 horas siempre con infusión continua. Si se precisa el aporte hídrico total puede alcanzarse antes diluyendo la fórmula enteral.

c) Paciente con patología GI que está con SNG o enteral

- Utilizar pauta de infusión continua iniciando a 20cc / hora las primeras 24 horas. Es recomendable diluir la fórmula al 50%. La progresión debe ser lenta, incrementando el ritmo cada 24 horas según la tolerancia.

4. SEGUIMIENTO

- Peso
- Control diario de la cantidad administrada y balance hídrico.
- Cuidados de puerta de entrada y colocación de sonda.
- Tolerancia, número y aspecto de deposiciones.
- Control glucémico.
- Vigilancia de regurgitación y broncoaspiración.
- Control analítico.

Controles analíticos en el seguimiento de nutrición enteral	
– Electrolitos séricos, glucemia, Hb y Hto.	2 veces / semana
– Uremia, creatinina, osmolaridad plasmática, urea urinaria, electrolitos en orina, balance nitrogenado y gasometría venosa.	1 vez / semana
– Función hepática, triglicéridos, colesterol, albúmina y transferrina.	1 vez / 15 días

5. COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN ENTERAL**a) Gastrointestinales**

	Etiología	Manejo
Náuseas y vómitos	<p>Fármacos: opioides, anticolinérgicos,...</p> <p>Baja temperatura de la fórmula</p> <p>Alto contenido lipídico de la fórmula</p> <p>Ritmo de infusión alta</p> <p>Gastroparesia</p> <p>Olor y apariencia de la fórmula</p>	<p>Suspensión de fármacos</p> <p>enlentecedores del vaciamiento gástrico</p> <p>Fórmula a temperatura ambiente</p> <p>Fórmulas con bajo contenido lipídico</p> <p>Disminuir ritmo de infusión al último tolerado</p> <p>Administración de fármacos procinéticos y antieméticos</p> <p>Usar fórmulas poliméricas en lugar de oligoméricas</p>
Malaabsorción/ Maldigestión	Causas de malaabsorción	Tratamiento específico
Distensión abdominal	<p>Íleo</p> <p>Estreñimiento</p> <p>Obstrucción intestinal</p> <p>Ascitis</p> <p>Ritmo rápida de infusión</p> <p>Baja temperatura de la fórmula</p>	<p>Si la motilidad es pobre o existe dilatación asas intestinales suspender nutrición</p> <p>Disminuir ritmo de infusión</p> <p>Fórmula a temperatura ambiente</p>

	Etiología	Manejo
Diarrea	<p>Atrofia intestinal por malnutrición severa</p> <p>Dumping por llegada de bolo a intestino delgado</p> <p>Sobrecrecimiento bacteriano o disbacteriosis</p> <p>Esteatorrea por intolerancia a contenido graso de la fórmula</p> <p>Intolerancia a la lactosa</p> <p>Diarrea relacionada con fármacos</p> <p>Infusión de soluciones hipertónicas</p> <p>Enteritis infecciosa/inflamatoria</p> <p>Intestino corto</p>	<p><i>Generales:</i> Fórmulas con fibra soluble si el paciente tiene colon, reducir ritmo de infusión o paso a infusión continua, cambio de fórmula, antidiarreicos,...</p> <p><i>Específicos:</i></p> <p>Disminuir ritmo de infusión. Si es necesario asociar vía parenteral</p> <p>Usar bomba de infusión</p> <p>No usar antibióticos de amplio espectro prolongadamente de forma innecesaria, vigilar aspecto de la fórmula y no mantener la misma a temperatura ambiente más de 8-12 horas.</p> <p>Fórmulas pobres en lípidos o ricas en MCT.</p> <p>Enzimas pancreáticas</p> <p>Reducir productos lácteos en la transición a dieta oral</p> <p>Revisar tratamiento</p> <p>Diluir fórmula</p> <p>Tratamiento específico.</p> <p>Nutrición parenteral</p> <p>Fórmulas oligoméricas y elementales, nutrición parenteral, antidiarreicos.</p>
Estreñimiento	<p>Deshidratación</p> <p>Fórmula con excesivo contenido en fibra soluble</p> <p>Sedentarismo</p>	<p>Hidratación adecuada</p> <p>Emolientes, laxantes.</p> <p>Disminuir contenido en fibra</p> <p>Actividad física</p>

b) Mecánicas

Manejo	
Desplazamiento de la sonda	Colocación personal entrenado Revisión periódica de la colocación
Complicaciones locales: ulceraciones, sinusitis, neumonía, fístulas, infecciones locales,... Obstrucción de la sonda	Cuidados diarios Usar el menor diámetro posible Colocación por personal entrenado Lavados periódicos de la luz Evitar impurezas de la fórmula Protocolos de administración de fármacos Desobstrucción: agua caliente, bebidas carbonatadas, enzimas pancreáticas + bicarbonato
Aspiración	Incorporación del paciente durante la administración y 2 horas después de la misma Sonda nasoyeyunales Monitorización del residuo gástrico 1 vez al día en infusión continua y previa a cada bolo. Si >200 cc detener administración y rechequear posteriormente. Si persiste valorar cambio de forma o vía de administración

c) Metabólicas

	Etiología	Manejo
Deshidratación hipertónica	Pérdidas excesivas Administración hídrica insuficiente Fórmulas hipertónicas	Monitorizar ingesta / diuresis y peso Vigilar signos de deshidratación Control analítico Rehidratación oral o iv cuando sea necesario
Sobrehidratación	Excesiva administración hídrica Insuficiencia hepática, renal o cardíaca	Monitorizar ingesta / diuresis, peso y signos de sobrecarga de volumen

	Etiología	Manejo
Sobrehidratación	Síndrome de realimentación Hipermetabolismo masa magra con pérdidas de potasio	Uso de fórmulas menos concentradas Restricción de volumen Uso de diuréticos
Hipopotasemia	Síndrome de realimentación Uso de diuréticos Hiperaldosteronismo secundario Hipermetabolismo Dilución Insulinoterapia Pérdidas digestivas Alcalosis metabólica	Monitorización de kaliemia Suplementación de K y Cl Disminuir aporte calórico, con progresión lenta y controlada del mismo en pacientes desnutridos
Hiperpotasemia	Acidosis metabólica Insuficiencia renal Hipoperfusión periférica Ecesivo aporte	Monitorizar niveles Corrección de acidosis e hipoperfusión periférica Revisar aportes Tratamiento hiperpotasemia aguda
Hiponatremia	Sobrehidratación Escasos aportes Insuficiencia renal, cardiaca o hepática	Monitorizar niveles Restricción hídrica Suplementación de sal
Hipernatremia	Excesivo aporte salino Escaso aporte hídrico o excesivas pérdidas	Monitorizar peso, ingesta / diuresis, signos de deshidratación y datos analíticos Reposición de volumen vía enteral o parenteral
Hipofosfatemia	Síndrome de realimentación Administración de fármacos catecolaminérgicos, sucralfato, insulina y antiácidos	Monitorizar niveles Disminuir aporte calórico Revisar tratamiento Suplementación en forma de sales sódica o potásica vía enteral o parenteral.

	Etiología	Manejo
Hiperfosfatemia	Insuficiencia renal	Disminuir aportes de P en fórmula Quelantes de P
Hipercapnia	Sobrealimentación Excesivo aporte de H. de C. en paciente con compromiso respiratorio	Reevaluación objetivos energéticos Disminución aporte calórico Aumento de porcentaje de calorías de origen lipídico (30-50%) a expensas de H. de C.
Déficit de Zn	Pérdidas intestinales excesivas por esteatorrea	Suplementación con Zn
Déficit de vitamina K	Escaso aporte Uso prolongado de fórmulas pobres en lípidos Uso de antibióticos, cirrosis, malabsorción, insuficiencia pancreática exocrina	Monitorización del tiempo de protrombina Suplementación Uso de agentes probióticos
Déficit de tiamina	Alcoholismo Malnutrición prolongada Edad avanzada Malabsorción Diálisis Antiácidos	Administración de tiamina de 3 a 7 días Administrar complejos multivitamínicos y folato en pacientes alcohólicos o con malnutrición prolongada
Déficit de AG esenciales	Administración insuficiente de ácido linoleico	Administrar un 4% de los requerimientos calóricos como ácido linoleico
Hiperglucemia	Síndrome de realimentación DM, sepsis, hipercatabolismo, trauma Insulinorresistencia Uso de glucocorticoides Excesivo aporte de H. de C.	Monitorización de glucosa capilar o venosa Protocolos de administración de insulina Asegurar correcta hidratación Disminuir aporte de H. de C Aporte de fórmulas con fibra

	Etiología	Manejo
Hipoglucemia	Suspensión brusca de nutrición enteral en paciente en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina	Monitorizar glucemia Transición gradual de nutrición enteral a vía oral Administración de glucosa vo o parenteral

6. SÍNDROME DE REALIMENTACIÓN

Complicaciones metabólicas y fisiológicas que acontecen en un paciente que padece una desnutrición prolongada como consecuencia del reinicio de la alimentación.

Complicaciones fisiológicas del síndrome de realimentación		
	Consecuencias	Etiología
Cardiacas y hemodinámicas	Arritmias, insuficiencia cardíaca, alteraciones electrocardiográficas, asistolia, muerte súbita	Hipofosfatemia Hipopotasemia Hipomagnesemia Sobrecarga hídrica
Hematológicas	Cambios en la morfología de la serie roja, anemia hemolítica, disfunción leucocitaria y plaquetaria, trombocitopenia	Hipofosfatemia
Hepáticas Neurológicas	Fallo hepático Sd. Guillain-Barré, parestesias, parálisis de pares craneales, letargia, arreflexia, convulsiones, rabdomiolisis, depresión respiratoria, tetania, ataxia, alteraciones de la personalidad, sd. Wernicke-Korsakov	Hipofosfatemia Hipofosfatemia, Hipokaliemia Hipomagnesemia Déficit de tiamina
Gastrointestinales	Estreñimiento, íleo, empeoramiento de encefalopatía hepática, diarrea	Hipopotasemia Hiperglucemia Sobrecarga hídrica Hipomagnesia

Complicaciones fisiológicas del síndrome de realimentación		
	Consecuencias	Etiología
Renales	Poliuria, polidipsia, fallo renal, diuresis osmótica	Rabdomiolisis Sobrecarga hídrica Hiperglucemia Hipopotasemia
Respiratorias	Retención de CO ₂ Depresión respiratoria	Intolerancia a hidratos de carbono Hipofosfatemia Hipomagnesemia

Alteraciones metabólicas del síndrome de realimentación
<ul style="list-style-type: none"> - Hipofosfatemia - Hipokaliemia - Hipomagnesemia - Hiperglucemia - Hipematremia - Hiponatremia - Acidosis metabólica hipopotasémica - Cetoacidosis

Condiciones de riesgo de presentar síndrome de realimentación
<ul style="list-style-type: none"> - Obesidad mórbida - Pacientes con estrés severo y deplecionados - Pacientes sin ingesta de alimentos durante 7-10 días - Pacientes ancianos con enfermedades crónicas y escasa ingesta - Alcoholismo crónico - Trastornos de la conducta alimentaria

Recomendaciones para evitar el síndrome de realimentación

- Reposición electrolítica previa al inicio de alimentación.
- Reposición de volumen circulante lenta y gradual.
- Alcanzar objetivos calóricos de forma lenta y gradual en 3-4 días (útil es el comenzar con un 50-70% de los objetivos calóricos calculados y progresar lentamente) basados en cálculos con el peso actual del paciente.
- Evitar la sobrealimentación
- Cálculo de los objetivos proteicos en función del peso actual del paciente.
- Monitorización electrolítica y de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca o fallo respiratorio.
- Suplementación adecuada de vitaminas, sobre todo tiamina.

NUTRICIÓN CLÍNICA: Nutrición parenteral

Luque-Ramírez M., Sánchez A.

Candidatos a SN cuyo tracto gastrointestinal no funciona adecuadamente o no puede ser utilizado. Tipos:

- *Periférica*: Se prevé una utilización < 1 semana, osmolaridad de la fórmula < 900mOsm/L, no se requiere gran aporte de volumen ni restricción del mismo y está garantizado un acceso periférico aceptable.
- *Central*: Indicación de NP > de 1 semana, acceso periférico limitado, acceso central garantizado, pacientes críticos, fallo hepático o renal, desnutrición severa, requerimientos calóricos elevados, osmolaridad de la fórmula > 900 mOsm/L o necesidad de restricción de volumen. Accesos centrales:

No tunelizado (periodo de cateterización inferior a 30 días).

No tunelizado insertado por vía periférica (ej.: Drum®).

Tunelizado (ej.: Hickman®).

Implantado (ej.: Port-a-cath®).

Complicaciones infecciosas asociadas a catéter central (tunelizado e implantado)

	Definición	Manejo
Local	Eritema, dolor o supuración en los 2 cm adyacentes a la superficie	Cuidados locales y antibioterapia oral
Túnel de acceso	Eritema, dolor o supuración más allá de los 2 primeros cm desde la superficie cutánea	Retirada del catéter y antibioterapia i.v.
Bolsa de implantación	Eritema y necrosis en la superficie del reservorio o exudado purulento en la bolsa subcutánea	Retirada de catéter y antibioterapia parenteral

Complicaciones infecciosas asociadas a catéter central (tunelizado e implantado)		
	Definición	Manejo
Hematógena	Aislamiento en cultivo del catéter y hemocultivo; no otra focalidad, mejoría con la retirada del catéter	Sellado, antibioterapia parenteral. Retirada del catéter si infección por S.aureus, polimicrobiana, fúngica, inestabilidad hemodinámica, metástasis sépticas, tromboflebitis séptica, infecciones de repetición o bacteriemia persistente

En los accesos centrales no tunelizados ni implantados ante la evidencia de infección relacionada con el catéter se recomienda la retirada de los mismos.

Complicaciones no infecciosas asociadas al uso de catéter central (tunelizados/implantados)	
	Manejo
Mecánicas (neumotórax, hemotórax, lesión arterial, embolia gaseosa, malposición)	Específico de cada complicación
Trombosis venosa	Estreptokinasa o Urokinasa
Trombosis séptica	Retirada del catéter más antibioterapia parenteral y heparina
Oclusión del catéter por precipitados lipídicos	Lavados con solución de etanol
Oclusión del catéter por precipitados cálcicos	Lavados con solución de HCl

Complicaciones metabólicas de la nutrición parenteral		
1) Agudas	Etiología	Manejo
Hiperglucemia	Velocidad excesiva de perfusión Aporte excesivo de hidratos de carbono Estrés	Disminuir aporte de hidratos de carbono Disminuir aporte calórico Monitorizar glucemias capilares Administrar insulina en bolsa o SC
Déficit de electrolitos	Escaso aporte Pérdidas	Suplementar
Alteraciones del equilibrio ácido-base	Hipo/hiperpotasemia Excesivo aporte aniónico	Evaluar el aporte de cloruros, acetato, según los casos
Síndrome de realimentación	Ver nutrición enteral	Ver nutrición enteral
2) En uso prolongado de NPT		
Enfermedad hepatobiliar	Enfermedad de base Eliminación del paso hepático Aporte de glucosa y lípidos	Utilizar vía digestiva Disminuir aporte calórico y evaluar periódicamente los requerimientos Administrar la nutrición de forma cíclica Lípidos estructurados y MCT Vigilar colelitiasis
Esteatosis hepática	Aporte de glucosa y lípidos	Idem
Enfermedad ósea metabólica	Malabsorción, hipercortisolismo, fármacos, acidosis metabólica, exceso de vitamina D, fármacos	Tratamiento específico de cada factor

- Seguimiento:
 - Peso, constantes vitales y balance hídrico diariamente
 - Controles de glucemia capilar cada 8 horas los primeros dos días.

264 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

- Basalmente y cada 3 días: ionograma, creatinina, perfil hepático y equilibrio ácido base. Si enfermo estable realizar semanalmente
- Prealbúmina, transferina y albúmina semanalmente.
- Monitorizar minerales y oligoelementos: Ca, P, Mg, Zn, Cu,...., según el tipo de paciente.

NUTRICIÓN CLÍNICA: Nutrición en situaciones especiales

Luque-Ramírez M., Sánchez A.

1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Pueden distinguirse varias situaciones:

a) EPOC

- En situación estable la desnutrición se asocia con mayores índices de mortalidad. Sin embargo la intervención nutricional no ha demostrado claramente cambiar el pronóstico de estos pacientes.
- En episodios de reagudización con insuficiencia respiratoria, estos pacientes presentan un rápido deterioro de estado nutricional (por el uso de corticoides, liberación de citoquinas asociada al proceso inflamatorio, anorexia...) que agrava el deterioro de su capacidad ventilatoria.
- Aunque el aumento del porcentaje calórico en forma de grasas puede reducir la producción de CO_2 , se ha demostrado que el aporte calórico excesivo es el principal responsable del aumento de la producción de CO_2 , dificultando la retirada de la ventilación asistida. Se recomienda:

Aporte calórico: $\text{GEB}^* \times 1,2$ (H de C 35-50%; Lípidos 30-45%)

Proteínas: 1 - 1,5 g / Kg

*Gasto energético basal

b) Síndrome de distrés respiratorio del adulto

- La respuesta inflamatoria que presentan estos pacientes induce un rápido deterioro de su estado nutricional que repercute en la disfunción respiratoria.
- La hipoalbuminemia resultante también contribuye al incremento del edema alveolar.
- Estos pacientes presentan un estado catabólico asociado al proceso de base (sepsis, pancreatitis,...) que incrementa los requerimientos energéticos. Sin embargo, es esencial evitar la sobrealimentación para prevenir un aumento de la producción de CO_2 .
- Se recomienda:

Aporte calórico: 25-30 Kcal / Kg

Proteínas: 1,5 - 2 g / Kg (reajustar si deterioro renal o hepático)

- Las fórmulas de NE enriquecidas con AG n-3 y antioxidantes han demostrado reducir la inflamación pulmonar y la necesidad de ventilación mecánica.
- En NPT el aporte de AG n-6 facilita la formación de prostaglandinas y leucotrienos de las series inductoras de inflamación e inmunosupresión por lo que se recomienda que los lípidos no superen el 30% del aporte calórico.

c) Fibrosis quística

- Aportar de un 120 a un 150 % de los requerimientos energéticos recomendados para la edad.
- Los pacientes con insuficiencia pancreática requieren de 100 a 130 Kcal / Kg de peso.
- Aportes proteicos de un 100 a 150% de los habituales constituyendo un 15 a 20% del aporte energético global.
- El aporte lipídico debe constituir un 35-40% del aporte energético total.
- Monitorizar niveles de vitaminas liposolubles y suplementar si fuera necesario.
- Indicaciones de nutrición parenteral: síndrome de intestino corto, pancreatitis aguda severa, gastroenteritis severa y en el postoperatorio de cirugía intestinal.

2. ENFERMEDAD HEPÁTICA

a) Cirrosis

- Estos pacientes presentan una desnutrición progresiva como consecuencia de diferentes mecanismos: anorexia, malabsorción por colestasis y / o pancreatitis crónica asociada, aumento de proteólisis y lipólisis resultantes de resistencia insulínica y una menor reserva de glucógeno.
- En pacientes estables, sin encefalopatía se recomienda:
Aporte calórico: 30-35 Kcal/Kg
Proteínas: 1,0 - 1,2 g/Kg
- Deben recomendarse H de C complejos y repartir la ingesta en un mayor número de tomas, administrando la última al acostarse.
- Si se detecta ascitis o edemas debe restringirse el aporte hídrico y de Na.
- En pacientes con encefalopatía se recomienda:
Aporte calórico: 30-35 Kcal / Kg
Proteínas: 0,6 - 0,8 g/Kg

- Las fórmulas enriquecidas en AA ramificados están indicados especialmente en pacientes con encefalopatía refractaria y en la encefalopatía crónica. En los demás casos debe aumentarse el aporte proteico a 1,0-1,2 g / Kg una vez resuelta la encefalopatía.

b) Insuficiencia hepática aguda

- Se recomienda:
Aporte calórico: 30-35 Kcal/Kg
Proteínas: 0,6 - 0,8 g / Kg, con fórmulas enriquecidas en AA ramificados.

3. PANCREATITIS

- El SN especializado no está indicado de forma rutinaria en los pacientes con pancreatitis aguda leve-moderada.
- Si estaría indicado en pancreatitis agudas o crónicas en las que se prevé una ingesta deficitaria durante más de 7 días.
- La vía de administración de elección es la enteral si se dispone acceso yeyunal (SNY o yeyunostomía). Infundir a ritmo lento y comprobando frecuentemente la tolerancia.
- Utilizar la vía parenteral únicamente en pacientes con indicación de SN especializado que no toleren la enteral o en los que no se dispone de acceso yeyunal.
- Aporte proteico de 1,5 g / Kg de peso/ día. Aporte calórico: Factor de estrés: 1,3-1,4 (Harris- Benedict).
- Paso progresivo a tolerancia oral en función de evolución clínica, analítica y de imagen radiológica, con dieta pobre en grasas y seguimiento clínico estrecho (recidiva de pancreatitis).
- La administración de lípidos vía parenteral es segura en pacientes con pancreatitis aguda siempre que mantengan niveles de triglicéridos < de 400 mg/dl.

4. SÍNDROME DEL INTESTINO CORTO

Factores que influyen en la suficiencia intestinal en pacientes con IC: Longitud de intestino remanente, tipo de intestino delgado remanente, presencia de colon, presencia de válvula ileocecal y adaptación intestinal.

- *Condiciones mínimas para conseguir una alimentación suficiente por vía digestiva:*

> 100 cm de intestino delgado en pacientes sin colon

> 60 cm de intestino delgado en pacientes con colon

- *Resección ileal*

La resección de >100 cm de íleon condiciona malabsorción de grasas por la interrupción de la circulación enterohepática de ácidos biliares y de vitamina B12. La malabsorción de sales biliares puede condicionar diarrea colerética.

- *Válvula ileocecal*

Su presencia es importante para regular el tránsito entre íleon y colon y como barrera para evitar el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

- *Adaptación intestinal*

Proceso en el cual la mucosa ileal aumenta su superficie de absorción mediante la proliferación de su epitelio y aumentando la longitud de los villi, mejorando la función digestiva y absorbiva. Este proceso se inicia tras la resección intestinal y puede prolongarse hasta 1 ó 2 años.

- *Manejo de los pacientes con IC severo*

- 1) Fase inicial

NPT

Supresión de la secreción gástrica con bloqueantes H₂ o inhibidores de la bomba de protones.

- 2) Transición a la vía digestiva

Puede realizarse con pequeños y frecuentes bolos vía oral o, preferiblemente, por SNG en una pauta de infusión continua.

La progresión debe realizarse lentamente y pauta por la tolerancia del paciente. La NPT se irá retirando según progrese la tolerancia intestinal.

Puede iniciarse con una fórmula polimérica. Las oligoméricas y elementales facilitan a priori la absorción pero tienen mayor osmolaridad. No se ha demostrado mayor eficacia con este tipo de dietas.

Composición de la dieta aconsejada

	Pacientes con colon	Pacientes sin colon
Carbohidratos*	50-60%	40-50%
Proteínas	20-30%	20-30%
Grasas	20-30%	30-40%
Líquidos	Isotónicos / hipotónicos	Isotónicos**
Oxalato***	Limitar su ingesta	Libre

* Preferiblemente complejos

** Contenido de Na 90 mEq / L. Preferibles los que contengan carbohidratos complejos

*** Los pacientes con colon tienen hiperoxaluria y nefrolitiasis (oxalato cálcico) porque la esteatorrea quela el calcio intestinal, lo que aumenta el oxalato libre que llega al colon y es absorbido en lugar de eliminarse en heces como oxalato cálcico.

- *Manejo farmacológico*

Suplementación de vitaminas hidro y liposolubles, electrolitos, Fe, Mg, Ca y Zn si se objetiva su déficit.

Antiperistálticos: loperamida o difenoxilato. Titular la dosis según respuesta, hasta un máximo de 16 y 20 mg /día, respectivamente.

Octeótide: disminuye la diarrea pero no mejora la absorción de macronutrientes. Útil en pacientes mal controlados con loperamida o difenoxilato.

Colestiramina: puede mejorar la diarrea en pacientes con resección ileal y colon remanente.

Antibióticos si se objetiva sobrecrecimiento bacteriano.

Otros: Glutamina, ácidos biliares conjugados, GH, GLP-2. Sobre estos fármacos hay datos controvertidos o están en fase de investigación clínica.

5. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

- En las fases de agudización el reposo intestinal con empleo de NPT no añade ventajas al manejo con NE.
- Aunque con NE se alcanzan tasas de remisión en torno al 60%, es más eficaz el tratamiento farmacológico.
- Son de elección las fórmulas poliméricas hiperproteicas.
- En algunos estudios se ha objetivado que las fórmulas con AG n-3 disminuyen la necesidad de glucocorticoides.
- Indicaciones de NPT:
 - Fístulas
 - Obstrucción
 - Diarrea muy activa en pacientes con desnutrición severa
 - Manejo preoperatorio en pacientes con desnutrición

6. FÍSTULA GASTROINTESTINAL

- Factores que indican mal pronóstico de cierre de la fístula:
 - Origen en íleon distal y colon
 - Débito > 500 cc
 - Trayecto > 2,5 cm
 - Cronicidad

270 HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Desnutrición

Etiología (EII, enteritis radica, malignidad)

Obstrucción distal

- *Indicaciones de manejo con NE:*

Fístulas de bajo débito y originadas en leon distal o colon

Fístulas proximales si se dispone de acceso enteral distal

- *Indicaciones de manejo con NPT:*

Fístulas yeyunales o ileales

Fístulas de alto débito

Aumento del débito con NE

7. ENFERMEDAD RENAL

- Recomendaciones proteicas en insuficiencia renal crónica que no recibe diálisis: de 0,6-0,8 g / Kg / día y de 35 Kcal / Kg /día (o factor de estrés de 1,1-1,2 en Harris-Benedict). Suplementar vitamina C y D. Suplementos de calcio y en ocasiones de hierro.
- Pacientes en hemodiálisis: 1-1,2 g de proteínas / Kg / día. Suplementar vitamina C, B6, fólico, calcio y en ocasiones hierro. Restricción hídrica, sódica y potasio. Si hemodiálisis peritoneal: 1-1,5 g de proteínas / Kg / día. No restricción estricta hídrica, sódica ni de K. Tener en cuenta la absorpcion de glucosa desde el líquido de dializado. Si hemofiltración continua en IRA: 1-1,2 g / Kg / día.
- En pacientes con insuficiencia renal aguda severamente malnutridos o hipercatabolicos administrar de 1,5 a 1,8 g de proteínas / Kg / día y unos aportes energéticos de 35-50 Kcal / Kg /día o Harris-Benedict por 1,5 a 2.
- Utilizar fórmulas nutricionales con aporte de aminoácidos estándar.
- Suplementar vitaminas hidrosolubles en pacientes en hemodiálisis debido a las pérdidas intradialıticas.
- Monitorizar niveles de vitamina A.
- En pacientes con síndrome nefrótico proporcionar de 0,8-1 g de proteínas por Kg de peso y día.

8. SEPSIS

- La ruta de elección es la enteral, teniendo en cuenta los problemas de vascularización intestinal en el paciente séptico. Además, en este tipo de pacientes son frecuentes los problemas de tolerancia GI. Tan

pronto como se detecten éstos se deberá comenzar con la administración parenteral de la nutrición, bien sola o en combinación con aportes enterales.

- Requerimientos calóricos: Gasto energético basal x 1,5 o bien 30 Kcal / kg / día durante la primera semana del proceso y de 50 a 60 Kcal / kg / día, durante la segunda.
- Proteínas: 1,5-2 g / Kg / día, que pueden alcanzar hasta 3-4 g / Kg / día en pacientes quemados, politraumatizados, con traumatismos craneoencefálicos severos,...
- No existen estudios que demuestren una mejora en la morbi-mortalidad de estos pacientes con la utilización de aminoácidos específicos como la glutamina.

BIBLIOGRAFÍA

- AACE Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 1996; 2: 78-84.
- Agharazzi M. Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension* 2001. 37: 1440.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of DM and its complications. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539-553.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of DM and its complications. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539-553.
- Anderson MA et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271.
- Argente J, Campos A. Alteraciones genéticas e hipocrecimiento armónico. *An Esp Pediatr* 2002; 56(Supl 4): 86-100.
- Argente J, Carrasco A. Crecimiento y desarrollo. Hipotálamo e hipófisis. Desarrollo sexual y Pubertad, en: *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin End Met* 1999; 84: 151-164.
- A.S.P.E.N. Gottschlich MM. The science and practice of nutrition support. Ed.: Kendall / Hunt Publishing Company. Iowa, 2001.
- A.S.P.E.N. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN*. 2002; 26: Suppl
- Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of PCOS in unselected caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434-2438 (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2089-112
- Balsa JA, Varela C, Lucas T, Garcia-Uría J, Barcelo B, Sancho J. Varying additive effects of bromocriptine with two somatostatin analogs inn cultures of GH-secreting adenomas. *Horm Metab Res* 2002; 34: 435-440.
- Barzilay JI et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of ADA criteria for DM with WHO. *Lancet* 1999; 354: 622-625.
- Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Borscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 520-526.
- Bengtsson BA et al. The effects of treatment and the individual responsiveness to GH replacement in 665 GH deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3929-3935.
- Bennedboek F, Hegedus L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2493-98.

- Beranova, M, Oliveira, LM, Bedecarrats, GY, et al. Prevalence, phenotypic spectrum and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1580.
- Bermudez de la Vega JA. Pubertad adelantada, en Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Madrid. Ed. Ergon 2002: 203-214.
- Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1049.
- Bilezikian JP et al. Summary statement from a Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5353.
- Bistrrian BR, Blackburn GI, Vitale J, et al. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA*. 1976; 235:1567-70
- Bolli GB et al. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetología* 1999; 42: 1151-1167.
- Boscaro M. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001. 357 (9258): 783-791.
- Botella-Carretero JI, Galán JM, Caballero C, Sancho J, Escobar-Morreale HF. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 601-611. (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Botella-Carretero JI, Valero MA, Ezquieta B, Valcorba I, Alonso M, Barrio R. Deletion of the long arms of Y chromosome in an adolescent with short stature and hypogonadism. *J Ped Endocr Met* 2001; 14: 103-106. (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Botella-Carretero JI, Valero MA, Lahera M, Aréchaga S, De Juan A, Varela C, Sancho J. Diagnóstico de localización en el insulinoma y valor pronóstico de la monitorización de la glucemia postquirúrgica. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 201-204. (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Brandi MA et al. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658.
- Bravo EL. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *End Rev* 2003. 24(4) 539-553.
- Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for the treatment of obesity. *Endocrine Rev* 1999; 20: 805-75
- Breton I, Botella M, et al. Hipoparatiroidismo y otras causas de hipocalcemia. Diagnóstico y tratamiento en Endocrinología. Ed Díaz Santos 1994: 267-275.
- Brooks MJ, Melnik G: The refeeding syndrome: An approach to understanding its complications and preventing its occurrence. *Pharmacotherapy*. 1995;15:713-726.

- Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980;139:160-7
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1625-38
- Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996; 17: 333.
- Calvo RM, Tellería D, Sancho J, et al. Insulin gene variable number of tandem repeats regulatory polymorphism are not associated with hyperandrogenism in Spanish women. *Fertil Steril* 2002; 77: 666-668. (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Canovas B, de Luis DA, Beato P, Zurita P. Acute lithiasic pancreatitis in patients treated with somatostatin analogs. *Rev Clin Esp* 2000; 200:182-183 (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Cap J et al. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 509-515.
- Carney JA. Familial multiple endocrine neoplasia syndromes: components, classification and nomenclature. *J Intern Med* 1998 ; 243 : 425.
- Caron P et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (1): 99-104.
- Castro OL. Diagnostic value of the post-captopril test in primary aldosteronism. *Hipertensión* 2002. 39: 935-938.
- Castro-Feijóo L et al., Optimización terapéutica del déficit de hormona de crecimiento en niños y adolescentes. *An Pediatr* 2003; 58 (Supl 2): 3-11
- Celaya S. Tratado de Nutrición Artificial. Ed. Grupo Aula Médica. Madrid 1998. ISBN: 84-7885-176-3
- Chalumeau, M. Chemaitilly, W. Trivin, C et al. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002; 109: 61
- Chemaitilly, W. Trivin, C. Adan, L. et al. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol* 2001; 54:289.
- Choban PS, Poplawski S, Jackson B, Bistolarides P. Bariatric surgery for morbid obesity: Why, who, when, how, where, and then what?. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2002; 69: 897-903
- Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3474-3481.
- Crandall C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002: 162: 2297.
- Cummings SR et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112: 281.

- Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 1889.
- De Luis DA, Becerra A, Lahera M, Botella JI, Valero MA, Varela C. A randomized cross-over study comparing cabergoline and quinagolide in the treatment of hyperprolactinemic patients. *J Endocr Invest* 2000; 23: 428-434 (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- De Luis DA, Lahera M, Canton R, Boixeda D, San Roman AL, Aller R, de La Calle H. Association of *Helicobacter pylori* infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21:1129-1132 (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- DeGroot. Adrenal masses. *Endocrinology*. 3ª Ed. 1724-1727.
- Detección, Evaluación y tratamiento de los pacientes adultos con niveles elevados de colesterol en sangre (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). National Institutes of Health. Excerpta Médica
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11:8-13
- Díez JJ et al. Crisis tiorotóxica. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 42-49. (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Díez JJ. Síndrome de deficiencia de GH en adultos: criterios actuales para el diagnóstico y tratamiento. *Med Clin* 2000; 114: 468-477. (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- DiSarno A, Landi ML, Marzullo P, et al. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 53-60.
- Dislipemia y obesidad. Documento de consenso. Sociedad Española de Aterosclerosis. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. *Endocrinología* 1998; 45: 235-59
- Duncan E, Wass JA. Investigation protocol: acromegaly and its investigation. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 285-293.
- Dwyer J, Halsted CH, Russell RM, Howard L, Flier JS. Nutrición. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ª edición. 2002: 531-73
- Elena M, Perez M, Jansa M. et al. Contenido en hidratos de carbono y en oligoelementos de un grupo de bebidas refrescantes no alcohólicas. *Med. Clin.* 1998; 110: 365-369.
- Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Villuendas G, Sancho J, San Millán JL. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 806-811. (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).

- Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Sancho J, San Millán JL. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in premenopausal women. *Diabetologia* 2003, 46: 625-633. (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, et al. High prevalence of the PCOS and hirsutism in women with type 1 DM. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4182-7. (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Escobar-Morreale HF, San Millán JL, Smith RR, Sancho J, Witchel SF. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. *Fertil Steril* 1999; 72:629-38 (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Ettinger B et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifeno. *JAMA* 1999; 282: 637.
- European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 Diabetes Mellitus. 1998-1999. *Diabetic Medicine*. 1999; 16: 716-730.
- Falsetti L, Gambers A. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1999; 72: 41-46.
- Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertension: prevalence, biochemical profile and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1863-1867.
- Ferrari C.I. et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 409-413.
- Ferriman, JD. Gallway. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin. Endocrinol. Metab* 1961; 21: 1440-7.
- Flier JS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 1407-13
- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. . *JAMA*. 2003; 289: 187-93
- Foo R. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis and management. *Postgrad Med J* 2001. 77:639-644.
- Forti G, Krausz S. Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab*1999;83: 4177-4188.
- Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21, suplemento 2. B1-B167.
- Freda PU, Wardlaw SL. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3859-3866.
- Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical perspectives and management. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 1999; 54: 403-413.
- Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828-1834.
- Gestational diabetes mellitus. American diabetes association. *Diabetes care* 2003. Vol 26. Supl. 1.

- GH Research Society .Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration: Statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1868-1870.
- GH Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and the Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3993.
- Gicquel C, Le Bouc Y, Luton JP, Bertagna X. Pathogenesis and treatment of adrenocortical carcinoma. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*. 1998; 5: 189-196.
- Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. DECODE study group. *Lancet* 1999; 354: 617-621.
- Goji K, et al. Novel mutations in aquaporin-2 gene in female siblings with nephrogenic diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3205-3209.
- Goldfiel A, Monroe SE. Ovarios. *Endocrinología básica y Clínica*. Ed. El Manual Moderno. 1998: 497-554.
- Gómez JM, Soler J. Manual de pruebas funcionales en Endocrinología. Oviedo. Septem Ediciones 2002.
- Gracia Bouthelier R, Oliver A. Optimización del tratamiento del síndrome de Turner. *An Pediatr* 2003; 58 (Supl 2):35-40.
- Grant J. Recognition, prevention and treatment of home total parenteral nutrition central venous acces complications. *JPEN*. 2002; 26: S21-S28
- Greenspan et al. *Basic and Clinical Endocrinology*. 5 Edition 1997.
- Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the Testes and the Male Reproductive Tract, en: *Williams Textbook of Endocrinology* (10th edition) P. Reed Larsen et al, Ed Saunders- Elsevier Science, Philadelphia, 2003: 709-770.
- Grumbach MM, Hughel IA, Conte FA. Disorders of Sex Differentiation, en: *Williams Textbook of Endocrinology* (10th edition) P. Reed Larsen et al, Ed Saunders- Elsevier Science, Philadelphia, 2003: 342-1002.
- Grundty SM, Howard B, Smith S, Eckel R, Redberg R, Borrow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and cardiovascular disease. Executive summary. *Circulation* 2002; 105:2231-2239.
- Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: A practical Assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Res in Gerontology* 1994; suppl 2: 15-59
- Guyda HJ. Four decades of GH therapy for short children, what have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab*1999; 84:4307-4317.
- Haffner SM. Treatment of dislipaemia in diabetic adults. *Diabetes Care* 1998; 21: 1-24.
- Hak AE, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and MI in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.

- Hanna N, Kenady DE. Advances in the management of adrenal tumors. *Current Opinion Oncology* 2000; 11: 49-53.
- Hansson L, Linghorm LH, Nisjanen N, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. The captopril prevention project randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611-616.
- Haugen BR et al. A comparison of rhTSH and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3877-3885.
- Hensrud DH. Nutrition screening and assessment. *Med Clin North Am* 1999; 83: 1525-46
- Herbst SL, Kaplan LK, McKinnon BT. Vascular access devices: Managing occlusions and related complications in home infusion. *Infusion*. 1998;4(8):1-32.
- Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, et al. Measurement of muscle mass in humans: Validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr*. 1983;37:478-94
- Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin lispro. *N Engl J Med* 1997; 337: 176-183.
- Holler H. J, Pastors J. C. Management of Diabetes: Exercise. *Diabetes Medical Nutrition Therapy. Am. Diet. Ass.* 1997; 4: 29-33.
- Holler H.J, Pastors J. C. Management of Diabetes: Medical Nutrition Therapy. *Diabetes Medical Nutrition Therapy. Am. Diet. Ass.* 1997; 3: 15-27.
- Igenbleek Y, Carpentier YA. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 1985;55:91-101
- Iglesias P, et al. Coma mixedematoso. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 50-57.
- Jakubswicz DJ, Nestler JE. 17a-hidroxiprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome after dietary weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 2586-2593.
- Jones P et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the curves study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-7
- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929.
- Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000; 88:1139-48
- Kinder B. Well differentiated thyroid cancer. *Curr Op Oncol*. 2003. 15: 71-77.
- Kirby DF, Marder RJ, Craig RM, et al. The clinical evaluation of plasma fibronectin as a marker for nutritional depletion and replacement and as a measure of nitrogen balance. *J Parenter Enteral Nutr*. 1985;9:705-8
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 2001;24:131-153

- Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341(23): 1749-1756.
- Klein S., Kinney J., Jeejeebhoy K. et al. Nutrition support in clinical practice: Review of the published data and recommendations for future research directions. *JPEN*. 1997; 21: 133-56
- Kretser DM, Baker HWG. Infertility in men: recent advances and continuing controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 3443-3450.
- Krzywda EA, Andris DA, Edmiston CE. Catheter infections: Diagnosis, aetiology, treatment, and prevention. *Nutr Clin Pract*. 1999;14 (4):1-13
- Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858.
- Lahera M, De Luis DA, Botella I, Hurtado A. Tumor shrinkage and chiasmal herniation after successful cabergoline treatment for a macroprolactinoma. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 126-127 (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Leech NJ, Dayan CM. Controversies in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 273-280.
- Lenders JW. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which is the best? *JAMA* 2002. 287: 1427-1434.
- Lim PO. A review of the medical treatment of primary hyperaldosteronism. *J Hypertension* 2001. 19:353-361.
- Long CL, Nelson KM, Akin JM, et al. A physiologic basis for the provision of fuel mixtures in normal and stressed patients. *J Trauma*. 1990;30:1077-86
- Lopez de la Torre M, et al. Amenorreas. Diagnóstico y Tratamiento en Endocrinología. Ed. Díaz de Santos. 1994: 383-401.
- López E, Méndez JV, Piédrola G. Masas suprarrenales incidentales. *Revista Clínica Española* 1995; 195: 69-77. (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Lopez E, Piedrola G, Escobar-Morreale HF, Serrano J, Gonzalez O, Varela C. Hormonal studies in Cushing's syndrome during petrosal sinus catheterization: Part I: Existence of multihormonal gradients. *Horm Metab Res* 1997; 29:358-359 (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Lucas T, Astorga R, Catalá M and The Spanish Multicentre Lanreotide Study Group on Acromegaly. Preoperative lanreotide treatment for GH-secreting pituitary adenomas: effect on tumour volume and predictive factors of significant tumour shrinkage. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 471-481.
- Luque Ramírez M, Bajo Martínez M, Bernal Morell A, Manzano Espiroso. Hiponatremia grave asociada al uso de flusetina en el anciano. *Rev Clin. Esp.* 200 2; 202: 246 (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).

- Maldonado-Castro GF, Escobar-Morreale HF, Ortega H, Gomez-Coronado D, Balsa Barro JA, Varela C, Lasuncion MA. Effects of normalization of GH hypersecretion on lipoprotein(a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2000; 53::313-319 (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Marx SJ. Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Disorders. *N Engl J Med* 2000, 343: 1863.
- Mazzaferri E, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003. 88: 1433-1441.
- McWey RE, Curry NS, Schabel SI, Reines HD. Complications of nasogastric feeding tubes. *Am J Surg.* 1988;155:253-7
- Minard G. Enteral access. *Nutr Clin Pract.* 1994;9: 172-82
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934.
- Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 1997; 112: 583.
- Moggetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C et al. Comparison of Spironolactone, flutamide and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 89-94.
- Montero F, Arnaldi G. Investigacion protocol: adrenal enlargement. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 141-416.
- Moro M. The desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudocushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 2000. 85: 3569-3574
- Mullan H, Roubenoff RA, Roubenoff R. Risk of pulmonary aspiration among patients receiving enteral nutrition support. *J Parenter Enteral Nutr.* 1992;16:160-4
- Mulligan LM et al. Genetic basis of endocrine disease: multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1989.
- Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. The science of medical care. *Am J Med* 1997; 103: 134.
- Nachtigall, LB. Boepple, PA. Pralong, FP. Crowley, WF Jr. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism—A treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 1997; 336: 410.
- Nagel M. Nutrition screening: Identifying patients at risk for malnutrition. *Nutr Clin Pract.* 1993;8:171-5
- Neumann HP. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002. 346: 1459.
- Newell-Price et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states, *Endocrine Reviews* 1998, 19: 647-672.
- Norton JA et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 635.

- Oelkers. The role of high and low dose corticotropin tests in the diagnosis of secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 567-570.
- Orrego JJ, Barkan AL. Pituitary disorders. *Drugs* 2000; 59: 93-106.
- Owen OE, Smalley KJ, D'Alessio DA, et al. Protein, fat, and carbohydrate requirements during starvation: Anaplerosis and cataplerosis. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:12-34
- Papanicolaou DA. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002. 87 (10): 4515-4521.
- Pazos F, Escobar-Morreale HF, Balsa J, Sancho JM, Varela C. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1999; 71: 122-128 (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Pearce EN, et al. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348: 2646-55.
- Peppercorn PD, Grossman AB, Reznek RH. Imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Clin Endocrinology* 1997; 48:379-388.
- Perry RR, Vinik AI. Diagnosis and management of functioning islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2273.
- Piedrola G, Novo E, Serrano-Gotarredona J, de Teresa ML, Garcia-Robles R. Evolution of insulin resistance in coronary artery disease patients on for different pharmacological therapies. *Postgrad Med J* 1999; 75: 27-31 (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Plowman PH. Pituitary adenoma radiotherapy – when, who and how?. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 265-271.
- Potts JT. Diseases of the parathyroid gland and other hyper and hypocalcemic disorders. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill 14th Ed.1998: 2227.
- Prestwood KM et al. A comparison of the effects of raloxifeno and strogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2197.
- Psaty BM, Wewiss NS, Furberg CD. The PROGRESS trial: questions about the effectiveness of angiotensis converting enzyme inhibitors. Perindopril protection against recurrent stroke study. *Am J Hypertens* 2002; 15:472-474.
- Putignano P. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's síndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003. 88 (9): 4153-4157.
- Knopp RH. Pharmacological treatment of hyperlipidaemia. *New Eng J Med* 1999; 341: 89-101
- Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 1249-72
- Meydani M. Vitamin E. *Lancet.* 1995;345:170-5

- Miettinen TA. Cholesterol absorption inhibition: a strategy of cholesterol-lowering therapy. *Int J Clin Pract*. 2001; 55 (10): 710-6
- Obesidad y Riesgo cardiovascular. Documento de consenso de la SEEDO 2002
- Pitt B et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6
- Raff H. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Int Med* 2003 138 (12):980-991.
- Raker DL. Update on the management of parathyroid tumors. *Current Opinion Oncology* 2000;12:41-48.
- Rasmussen AK, Nygaard B, Rasmussen UF. I-131 and thyroid associated ophthalmopathy. *Eur J Endocr* 2000; 143: 155-160.
- Riáño Galán, M. Francisco Rivas Crespo. Retraso puberal e hipogonadismo, en: *Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica*. Madrid. Ed. Ergon 2002, p.215-232.
- Robbins R. Recombinant human thyrotropin and thyroid cancer management. *J Clin Endocrinol Metab* 2003. 88: 1933-1938.
- Rodríguez C, Ramos A. Principios de Nutrición. En: *Manual de diagnóstico y terapéutica del Hospital 12 de Octubre* 5ª edición. 2003
- Rosenfield, RL. Clinical review. Diagnosis and management of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:559.
- Rossi GP. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001. 86:1083-1090.
- Saenger P. Current concepts: Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:1749
- Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet*. 1995;345:229-34
- Shojamanesh H et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer* 2002; 94: 331.
- Silverberg SJ et al. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin End Met* 1999; 84: 2275-2285.
- Singer I. et al. The management of diabetes insipidus in adults. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1293-1301.
- Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Landerson PW, Greenspan FS et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well differentiated thyroid cancer. *Arc Intern Med* 1996; 156:2165-2172.
- Smith DM, McKenna K, Thompson CJ. Hyponatremia. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 667-678.
- Smith SL et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: a 15-year experience and review of the literature. *Surgery* 1998; 124: 1050.

- Snyder, PJ, Peachey, H, Berlin, JA, et al Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2670
- Sosa JA, Powe NR, Levine MA, Udelsman R, Zeiger MA. Thresholds for surgery and surgical outcomes for patients with primary hiperparathyroidism: a national survey of endocrine surgeons. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2658-2665.
- Sumpio BE. Foot ulcers. *N Eng J Med* 2000; 343: 787-793.
- Tartagni M, Schonoucer L, de Salvin MA et al. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000; 73: 718-723.
- Taylor T, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1998; 129: 622-627.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia-syndromes of the twentieth Century. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1049.
- Toft AD. Subclinical hyperthyroidism, *N Engl J Med*. 2001; 345: 512-516.
- Tritos NA, Mantzoros CS. Syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3025-3030.
- Tso AWK, Lam KSL. Insulinoma. *Cur Op Endocr Diab* 2000; 7: 83-88.
- Udelsman R, Chen H. The current management of thyroid cancer. *Adv Surg* 1999; 33:1-27.
- Utiger RD. Medullary thyroid carcinoma: genes and the prevention of cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 870.
- Van Hereden JA. What's new in endocrine surgery. *J Am Coll Surg* 1998; 186:141-148
- Varillas VF, Jara A, Blumenkron D, y González G. Acerca del mal denominado "hirsutismo idiopático". *Revista Clínica Española* 2000; 200: 49-53.
- Vellas B, Gugoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, Albaredo JL. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999; 15:116-22
- Villa E, Gonzalez-Albarran O, Rabano A, Garcia-Robles R. Effects of hyperinsulinemia on vascular blood flows in experimental obesity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 273-9 (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Villuendas G, Escobar-Morreale HF, Tosi F, et al. Association between the D19S884 marker at the insulin receptor gene 1 and PCOS. *Fertil Steril* 2003; 79: 219-220. (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Villuendas G, San Millan JL, Sancho J, et al. The 597G-A and 174G-C polymorphisms in the promoter of the TNF α gene are associated with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1134-1141 (Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal de Madrid).
- Vinik AI, Park TS, Standsberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43: 957-973.

- Von der Ohe MR, Camilleri M, Kvols LK et al. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with carcinoid syndrome and diarrhea. *N Engl J Med* 1993; 329: 1073.
- Weinsier RL, Hunker EM, Krumdieck CL, Butterworth CE. Hospital malnutrition: A prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. *Am J Clin Nutr.* 1979;32: 418–26
- Wermers RA et al. The glucagonoma syndrome. *Medicine* 1996; 75: 53.
- Whithcomb, RW, Crowley, WF Jr. Clinical review 4: Diagnosis and Treatment of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 3.
- Young WF. Primary aldosteronism- Changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003. 144: 2208-2213.
- Yu F et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 615.

ANÁLOGOS

TIPO DE INSULINA

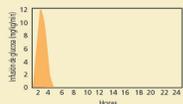
ACCIÓN

CURVA DE ACCIÓN

FlexPen®

RÁPIDA
(insulina aspart)

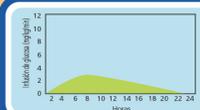
- Comienzo 10-20 minutos
- Pico de acción 1-3 horas
- Fin del efecto 3-5 horas



NovoRapid® FlexPen®



CN: 741132



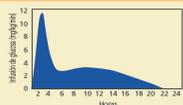
Insulatard® FlexPen®



CN: 776427

MEZCLA
(insulina aspart bifásica 30/70)

- Comienzo 10-20 minutos
- Pico de acción 1-3 horas
- Duración 24 horas



NovoMix® 30 FlexPen®



CN: 830695

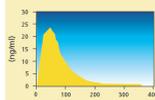
ANTIDIABÉTICO ORAL

0,5 mg/1 mg/2 mg
NOVONORM®
(rosiglitazón / Novo / Novotek)



CURVA DE ACCIÓN

Restablece el perfil fisiológico de secreción de la insulina



INDICACIÓN

Tratamiento oral de la Diabetes Mellitus tipo 2 en monoterapia y/o terapia combinada

PAUTA POSOLÓGICA

Un comprimido justo antes de cada comida principal

Dosis de inicio:

- 0,5 mg (pacientes sin tratamiento previo)
- 1 mg (pacientes previamente tratados con hipoglucemiantes orales) Ir aumentando la dosis hasta un control satisfactorio de la glucosa.

Dosis máxima: 4 mg/día

AGUJAS ESTERILES PARA SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA



NovoFine® 6 mm
NovoFine® 8 mm
NovoFine® 12 mm

INSULINAS HUMANAS

TIPO DE INSULINA

ACCIÓN

InnoLet®

Viales

RÁPIDA

- Comienzo 1/2 hora
- Efecto máximo de 1 a 3 horas
- Duración 8 horas



CN: 775536

Actrapid®



NPH
(isofánica)

- Comienzo 1 1/2 hora
- Efecto máximo de 4 a 12 horas
- Duración 24 horas



CN: 776138

Insulatard®



Mezcla 30

- 30% Rápida - 70%
- Comienzo 1/2 hora
- Efecto máximo de 2 a 8 horas
- Duración 24 horas



CN: 777268

Mixtard® 30



INSULINAS ZINC

- Comienzo 2 1/2 hora
- Efecto máximo de 7 a 15 horas
- Duración 24 horas

Monotard®



INSULINAS ZINC

- Comienzo 4 horas
- Efecto máximo de 8 a 24 horas
- Duración 28 horas

Ultratard®



GlucaGen®
HypoKit

1 vial liofilizado con 1 mg de clorhidrato de glucagón
1 jeringa precargada con diluyente



Novo Nordisk Pharma, S.A.
Caleruega, 102
28033 Madrid
España

Tel.: 91 334 98 00
Fax.: 91 334 98 20

<http://www.novonordisk.es>

